

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992045 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.04.03

(22) Дата подачи заявки  
2018.04.19

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 241/18 (2006.01)  
C07D 241/20 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01)  
C07D 487/10 (2006.01)  
C07D 491/107 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01)  
C07D 213/61 (2006.01)  
C07D 213/64 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ PD-1/PD-L1

(31) 62/488,017; 62/507,678

(32) 2017.04.20; 2017.05.17

(33) US

(86) PCT/US2018/028382

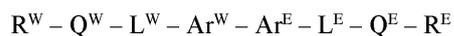
(87) WO 2018/195321 2018.10.25

(71) Заявитель:  
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Актудианакис Евангелос, Эплбай  
Тодд, Чоу Эзоп, Ду Чжиминь,  
Грауп Майкл, Герреро Хуан А.,  
Джабри Салман И., Лад Латешкумар  
Тхакорлал, Мачикао Телло Пауло А.,  
Медли Джонатан Уильям, Метобо  
Самуэль Е., Мукхерджи Прасенджит  
Кумар, Надутхамби Деван, Нотт  
Грегори, Паркхилл Эрик К., Филипп  
Бартон В., Симонович Скотт Престон,  
Сквайерс Нил Х., Венкатарамани  
Чандрасекар, Ван Пейюань, Уоткинс  
Уильям Дж., Сюй Цзе, Ян Кинь Шин,  
Цибенхаус Кристофер Аллен (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты соединения формулы (I), способы применения указанных соединений по отдельности или в комбинации с дополнительными агентами и композиции указанных соединений для лечения рака.



(I)

A1

201992045

201992045

A1

## ИНГИБИТОРЫ PD-1/PD-L1

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно Главе 35 Свода законов США, § 119(e), на основании предварительной заявки на патент США № 62/488017, поданной 20 апреля 2017 г., и предварительной заявки на патент США №62/507678, поданной 17 мая 2017 г., содержание которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям, подходящим для применения в качестве ингибиторов PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1. В настоящем документе предложены соединения, композиции, содержащие такие соединения, а также способы их применения.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рецептор программируемой клеточной смерти-1 (Programmed death-1; CD279) представляет собой рецептор на Т-клетках, который, как было показано, подавляет активирующие сигналы от Т-клеточного рецептора при связывании любым из его лигандов, лигандом программируемой клеточной смерти-1 (Programmed death-ligand 1; PD-L1, CD274, B7-H1) или PD-L2 (CD273, B7-DC). Когда Т-клетки, экспрессирующие PD-1, вступают в контакт с клетками, экспрессирующими его лиганды, происходит снижение функциональной активности в ответ на антигенное воздействие, включающее пролиферацию, секрецию цитокинов и цитотоксичность. Взаимодействия PD-1/PD-лиганд подавляют иммунные ответы во время устранения инфекции или опухоли, или во время развития ауто толерантности. Хроническая антигенная стимуляция, наподобие той, что возникает при опухолевых заболеваниях или хронических инфекциях, приводит к образованию Т-клеток, которые экспрессируют повышенные уровни PD-1 и являются дисфункциональными по активности в отношении хронического антигена. Это явление называют «истощение Т-клеток». В-клетки также проявляют подавление PD-1/PD-лиганда и «истощение».

Было показано, что блокада лигирования PD-1/PD-L1 с использованием антител к PD-L1 восстанавливает и увеличивает активацию Т-клеток во многих системах. Терапия при помощи моноклонального антитела к PD-L1 приводит к положительным результатам у пациентов с прогрессирующим раком. На предклинических моделях на животных было показано, что блокада пути PD-1/PD-L1 при помощи моноклональных антител может усилить иммунный ответ и привести к отторжению опухоли или контролю инфекции. Противоопухолевая иммунотерапия посредством блокады PD-1/PD-L1 может усилить терапевтический иммунный ответ в отношении ряда гистологически подтвержденных опухолей.

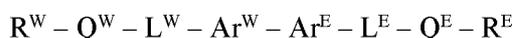
Также было показано, что вмешательство во взаимодействие PD-1/PD-L1 усиливало активность Т-клеток в системах хронических инфекций. В случаях хронической инфекции вирусом лимфоцитарного хориоменингита у мышей при блокаде PD-L1 также

продемонстрировано улучшение элиминации вируса и восстановление иммунитета. У гуманизированных мышей с ВИЧ-1 показано улучшение защиты от виремии и вирусной деплеции CD4+ Т-клеток. Блокада PD-1/PD-L1 при помощи моноклональных антител к PD-L1 может восстанавливать антиген-специфичную функциональность Т-клеток *in vitro* у пациентов с ВИЧ, HCV (вирусом гепатита С) или HBV (вирусом гепатита В).

Соответственно, существует потребность в агентах, блокирующих PD-1, PD-L1 или взаимодействие PD-1/PD-L1. Особая потребность существует в низкомолекулярных агентах, блокирующих PD-1, PD-L1 или взаимодействие PD-1/PD-L1. Заявителями были обнаружены низкомолекулярные соединения, которые обладают активностью в качестве ингибиторов PD-1, PD-L1 или ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1, и таким образом могут подходить для применения в лечении пациентов с раковыми заболеваниями.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I),

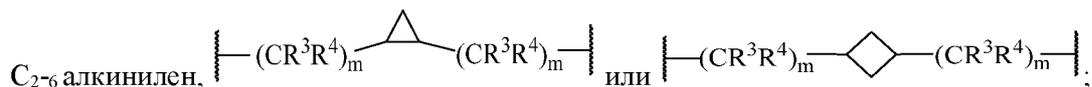
где:

каждый  $Ar^E$  и  $Ar^W$  независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,



где

каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил,

где каждый арил, гетероарил или гетероциклil необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $R^N$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклil необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

где

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2$  —  $\textcircled{A}$ ;

где

$L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклil;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклil необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$ алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ;  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$  или  $-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}-(T)_z$ ;

10 где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

15 кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ ,  $(CH_2)_qOR^a$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

20 u равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

z равен 0, 1, 2 или 3;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$  необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $-OR^a$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилOH,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца B и T содержит атом азота;

$R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и

30  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$

алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -  
C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>  
алкилC(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

- 5 R<sup>2</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> и -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>  
10 алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>  
алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
-C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
-C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

- или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1,  
15 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и  
необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>  
циклоалкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -  
C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -  
NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>  
20 и C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил,  
гетероарил, гетероцикл, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикл, -C<sub>2-6</sub>  
алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

- R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил,  
25 гетероарил, гетероцикл, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикл, -C<sub>2-6</sub>  
алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
-C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub>алкилгетероциклила;

- R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
30 -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца,  
представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4  
группами, независимо выбранными из -OR<sup>f</sup>, -CN, галогена, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub>  
6 галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>f</sup>, -  
35 C(O)OR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  
-C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> и -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup>;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

5 R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

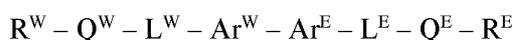
R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

10 R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

15 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I):



(I),

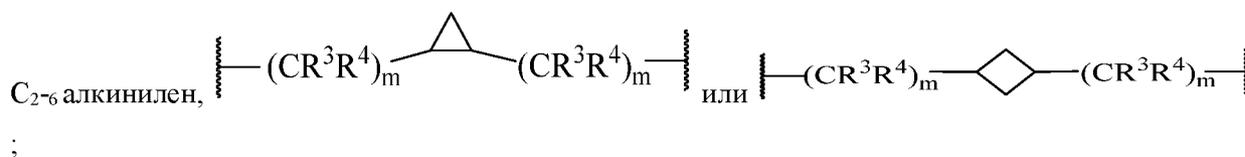
20 где:

каждый Ar<sup>E</sup> и Ar<sup>W</sup> независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

25 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена и циано;

30 каждый L<sup>E</sup> и L<sup>W</sup> независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>O(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>S(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>C(O)(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>C(O)(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, C<sub>2-6</sub> алкенилен,



где

каждый  $m$  независимо равен 1, 2, 3 или 4;

5 при условии, что когда один из  $Ar^E$  и  $Ar^W$  представляет собой необязательно замещенный фенил и другой представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин, и один из  $L^E$  и  $L^W$  представляет собой - $CH_2O$ -, - $CH_2CH_2$ -, - $CHCH$ - и - $C(O)N$ -; тогда другой из  $L^E$  и  $L^W$  представляет собой связь, - $O$ - или - $CH_2O$ - формулы  $Ar-CH_2O-Q$ ;

10 каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл, где каждый арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, - $OR^a$ , - $N_3$ , - $NO_2$ , - $CN$ , - $NR^1R^2$ , - $SO_2R^a$ , - $SO_2NR^aR^b$ , - $NR^aSO_2R^a$ , - $NR^aC(O)R^a$ , - $C(O)R^a$ , - $C(O)OR^a$ , - $C(O)NR^aR^b$ , - $NR^aC(O)OR^a$ , - $NR^aC(O)NR^1R^2$ , - $OC(O)NR^aR^b$ , - $NR^aSO_2NR^aR^b$ , - $C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ , - $C_{1-6}$  алкил, - $C_{2-6}$  алкенил, - $C_{2-6}$  алкинил, - $OC_{1-6}$  алкила, - $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила и  $R^N$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, - $NO_2$ , - $N_3$ , - $OR^a$ , галогена, циано, - $NR^aR^b$ , - $C(O)R^a$ , - $C(O)OR^a$ , - $OC_{1-6}$  алкил $CN$ , - $C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ , - $NR^aC(O)OR^a$ , - $SO_2R^a$ , - $NR^aSO_2R^b$ , - $SO_2NR^aR^b$ , - $NR^aSO_2NR^aR^b$ , - $C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и - $C_{3-8}$  циклоалкила;

20 где  $R^N$  независимо представляет собой - $C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ , - $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ , - $C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ , - $NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ , - $C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ , - $OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ , - $OC_{1-6}$  алкил $C(O)OR^1$ , - $SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ , - $C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  ;

где

25  $L^1$  независимо представляет собой связь,  $O$ ,  $NR^a$ ,  $S$ ,  $SO$  или  $SO_2$ ;

$V$  независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано, - $NR^aR^b$  или - $C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь,  $O$ ,  $NR^a$ ,  $S$ ,  $SO$  или  $SO_2$ ;

30 при условии, что по меньшей мере один из  $L^1$ ,  $V$  и  $L^2$  не является связью;

кольцо А независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;лил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;лил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub>алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила;

10 где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или

$$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}-(T)_z$$

где:

20 V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

кольцо В независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;лил;

25 Т независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sup>a</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

30 z равен 0, 1, 2 или 3;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;лил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>

алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота, и когда каждый из  $V^2$  и  $L^3$  представляет собой связь и  $p$  равен 0, тогда либо (i) ни один из  $L^E$  или  $L^W$  не является связью, либо (ii) кольцо В не является 5,6-членным конденсированным гетероарилом, где 5-членное кольцо конденсированного гетероарила связано с соответствующим  $Q^E$  или  $Q^W$ ;

$R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>1-6</sub> арилалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикл, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

5 R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>1-6</sub> арилалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикл, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикла;

10 R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикла;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4

группами, независимо выбранными из -OR<sup>f</sup>, -CN, галогена, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>f</sup>, -

15 C(O)OR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> и -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup>;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикла;

20 R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикла;

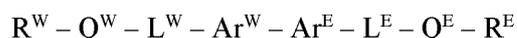
R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероцикла, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

25 R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикла; и

30 R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероцикла;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I):



(I),

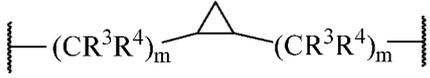
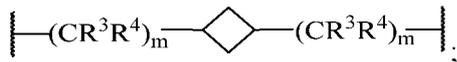
где:

каждый  $Ar^E$  и  $Ar^W$  независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

5 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

10 где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,

$C_{2-6}$  алкинилен,  или .

15 где каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

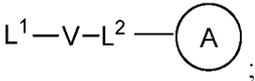
каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил;

20 где каждый арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $R^N$ ; и

25 где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  цианоалкила,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

30

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или .

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

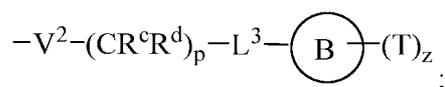
5  $L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

10 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$ алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

15 где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



25 где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

30 кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$

5           необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

10  $R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

15           необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

25           необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

30 или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ , -

$\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$   
и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

5  $\text{R}^3$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

$\text{R}^4$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

10  $\text{R}^a$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероциклила;

$\text{R}^b$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

15 или  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^g$  и  $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ ;

20  $\text{R}^c$  независимо выбран из H, OH,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$\text{R}^d$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

25  $\text{R}^e$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{OC}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{Oарила}$ ,  $-\text{Oгетероарила}$ ,  $-\text{Oгетероциклила}$ ,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарила,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^f$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ;

30  $\text{R}^f$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;  
и

$\text{R}^g$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;  
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (I) оба  $Ar^E$  и  $Ar^W$  представляют собой необязательно замещенные бициклические кольца, где ни одно из них не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом. В одном варианте реализации формулы (I) оба  $L^E$  и  $L^W$  представляют собой -O-. В одном варианте реализации формулы (I) оба  $L^E$  и  $L^W$  представляют собой -Q-O-CH<sub>2</sub>-Ar-. В одном варианте реализации формулы (I) каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^E$  и  $Q^W$  представляет собой моноцикл, при условии что по меньшей мере два представляют собой гетероарил, и ни один из  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом. В одном варианте реализации формулы (I) по меньшей мере один L представляет собой связь и ни один из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^E$ ,  $Q^W$ ,  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом. В одном варианте реализации формулы (I) имеет место по меньшей мере одно из: а) оба  $Ar^E$  и  $Ar^W$  представляют собой необязательно замещенные бициклические кольца, причем ни одно из них не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом; или оба  $L^E$  и  $L^W$  представляют собой -O-; б) оба  $L^E$  и  $L^W$  представляют собой -Q-O-CH<sub>2</sub>-Ar-; в) каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^E$  и  $Q^W$  представляет собой моноцикл, при условии что по меньшей мере два представляют собой гетероарил, и ни один из  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом; или г) по меньшей мере один L представляет собой связь и ни один из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^E$ ,  $Q^W$ ,  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В настоящем изобретении предложен способ ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера пациенту, нуждающемуся в этом.

В настоящем изобретении предложен способ лечения ракового заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера пациенту, нуждающемуся в этом.

В одном варианте реализации предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера для лечения ракового заболевания или патологического состояния у пациента, поддающегося лечению путем ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение указанного соединения формулы (I) указанному пациенту, нуждающемуся в этом.

В одном варианте реализации предложен способ лечения ракового заболевания, где указанное раковое заболевание представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки,

печеночноклеточный рак, рак легкого, рак яичников, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак мозга, рак кости, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого или рак толстой кишки, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера пациенту, нуждающемуся в этом.

В одном варианте реализации предложен способ лечения ракового заболевания или патологического состояния у пациента, поддающегося лечению путем ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, выбранного из следующих заболеваний: рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, печеночноклеточный рак, рак легкого, рак яичников, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак мозга, рак кости, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого и рак толстой кишки, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера пациенту, нуждающемуся в этом, и дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный противораковый агент или вид терапии, выбранный из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, ипилимумаба, химиотерапии, радиационной терапии и терапии путем иссечения, пациенту, нуждающемуся в этом.

В одном варианте реализации предложен способ лечения вируса гепатита В (HBV), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера пациенту, нуждающемуся в этом.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер для лечения ракового заболевания или патологического состояния у пациента, выбранного из пациентов с лимфомой, множественной миеломой и лейкозом. Дополнительные заболевания или патологические состояния, которые можно лечить, включают, но не ограничиваются ими, острый лимфолейкоз (ALL), острый миелолейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелолейкоз (CML), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому из клеток мантии (MCL), фолликулярную лимфому, болезнь Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому и диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер

в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом, выбранным из ритуксана, доксорубина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба и ипилимумаба.

5 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом, выбранным из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба и ипилимумаба.

10 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

15 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

20 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, подходящий для лечения инфекции HBV, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

25 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен набор, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, этикетку и/или инструкции по применению соединения для лечения рака или заболевания или патологического состояния, опосредованного активностью PD-1, PD-L1 и/или взаимодействием PD-1/PD-L1.

30 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен набор, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент, этикетку (этикетки) и/или инструкции по применению соединения (соединений) для лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного активностью PD-1, PD-L1 и/или взаимодействием PD-1/PD-L1.

35 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложены изделия, которые включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; а также контейнер. В одном варианте реализации контейнер может представлять собой виалу, банку, ампулу, предварительно наполненный шприц или внутривенный пакет.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) для применения в терапии.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) для применения для получения лекарственного средства для лечения ракового заболевания.

5

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Определения

В контексте настоящего изобретения в целом предполагается, что следующие слова и фразы имеют значения, изложенные ниже, если конкретно не указано иное или если контекст, в котором они использованы, не указывает на иное.

10

В последующем описании изложены примеры способов, параметров и подобное. Тем не менее, следует понимать, что такое описание не подразумевается как ограничивающее объем настоящего изобретения, но представлено в качестве описания примеров вариантов реализации.

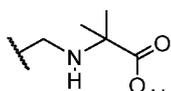
15

В контексте настоящего описания в целом предполагается, что следующие слова, фразы и символы имеют значения, изложенные ниже, кроме случаев, когда контекст, в котором они использованы, указывает на иное.

20

Тире («-»), находящееся не между двумя буквами или символами, используют для обозначения места присоединения заместителя. Например,  $-C(O)NH_2$  присоединен через атом углерода. Тире в начале или в конце химической группы является вопросом удобства; химические группы могут быть изображены имеющими или не имеющими одно или более тире, не теряя свое обычное значение. Если это не требуется химически или структурно, направленность не указана или не подразумевается порядком, в котором написана или поименована химическая группа.

Волнистая линия в химической группе, например, как показано ниже,



Н обозначает место присоединения, т.е. показывает разорванную связь, посредством которой группа соединена с другой описываемой группой.

25

Префикс «C<sub>u-v</sub>» указывает, что следующая группа имеет от u до v атомов углерода. Например, «C<sub>1-6</sub> алкил» означает, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

30

Ссылка на «примерное» значение или параметр в настоящем документе включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся непосредственно к такому значению или параметру. В конкретных вариантах реализации термин «примерно» включает обозначенное количество  $\pm 10\%$ . В других вариантах реализации термин «примерно» включает обозначенное количество  $\pm 5\%$ . В других конкретных вариантах реализации термин «примерно» включает обозначенное количество  $\pm 1\%$ . Также термин «примерно X» включает описание «X». Также, неопределенные и определенные формы единственного числа включают ссылки на

множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, и ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

5 Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе замещен одним или более заместителями, не являющимися водородом, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышает. Указанные один или более заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, amino, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, 10 гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или сходные неопределенные структуры, полученные путем прикрепления других заместителей с дополнительными заместителями, добавляемыми до бесконечности (например, замещенный арил, содержащий замещенный алкил, который в свою очередь замещен замещенной арильной группой, 15 которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т.д.), не предполагаются для включения в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное число серийных замещений в соединениях, описанных в настоящем документе, составляет три. Например, серийные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенный арил)замещенный арил)замещенным арилом. 20 Сходным образом, не предполагается включение в вышеупомянутые определения недопустимых паттернов замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора или гетероарильными группами, содержащими два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые паттерны замещения хорошо известны специалисту в данной области. При использовании для изменения химической группы, термин «замещенный» может описывать другие химические группы, 25 определенные в настоящем документе. Например, термин «замещенный арил» включает, но не ограничивается им, «алкиларил». Если не указано иное, в случае, когда группа описана как необязательно замещенная, любые заместители такой группы сами являются незамещенными.

«Замещенная» группа также включает варианты реализации, в которых монорадикальный заместитель связан с одним атомом замещаемой группы (например, с образованием 30 разветвления), и также включает варианты реализации, в которых заместитель может представлять собой дирадикальную мостиковую группу, связанную с двумя смежными атомами замещаемой группы, с образованием конденсированного кольца на замещаемой группе.

«Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем документе алкил имеет 1-20 атомов углерода (т.е. C<sub>1-20</sub> алкил), 1-8 атомов 35 углерода (т.е. C<sub>1-8</sub> алкил), 1-6 атомов углерода (т.е. C<sub>1-6</sub> алкил) или 1-4 атома углерода (т.е. C<sub>1-4</sub> алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и

3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное число атомов углерода, именуется согласно химическому названию или определяется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие такое число атомов углерода; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (т.е.  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), втор-бутил (т.е.  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), изобутил (т.е.  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) и трет-бутил (т.е.  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); и «пропил» включает н-пропил (т.е.  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ) и изопропил (т.е.  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

«Алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей 2-20 атомов углерода (т.е.  $\text{C}_{2-20}$  алкенил), 2-8 атомов углерода (т.е.  $\text{C}_{2-8}$  алкенил), 2-6 атомов углерода (т.е.  $\text{C}_{2-6}$  алкенил) или 2-4 атома углерода (т.е.  $\text{C}_{2-4}$  алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутандиенил (включая 1,2-бутандиенил и 1,3-бутандиенил).

«Алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и имеющей 2-20 атомов углерода (т.е.  $\text{C}_{2-20}$  алкинил), 2-8 атомов углерода (т.е.  $\text{C}_{2-8}$  алкинил), 2-6 атомов углерода (т.е.  $\text{C}_{2-6}$  алкинил) или 2-4 атома углерода (т.е.  $\text{C}_{2-4}$  алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

«Алкокси» относится к группе «алкил-О-» или «-О-алкил». Примеры алкокси-групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

«Галогеналкокси» относится к алкокси-группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном.

«Амино» относится к группе  $-\text{NR}^y\text{R}^z$ , где  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  независимо выбраны из водорода, алкила, галогеналкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила; каждый из которых может быть необязательно замещен.

«Арил» относится к монорадикальной или дирадикальной ароматической карбоциклической группе, содержащей одиночное кольцо (например, моноциклической) или несколько колец (например, бициклической или трициклической), включая конденсированные системы колец, в которых одно или более конденсированных колец являются полностью или частично ненасыщенными. В настоящем документе арил имеет 6-20 атомов углерода в кольце (т.е.  $\text{C}_{6-20}$  арил), 6-12 атомов углерода в кольце (т.е.  $\text{C}_{6-12}$  арил) или 6-10 атомов углерода в кольце (т.е.  $\text{C}_{6-10}$  арил). Неограничивающие примеры арильных групп в контексте настоящего документа включают фенил, нафтил, флуоренил, инданил, тетрагидроинданил и антрил. Тем не менее, арил не включает или пересекается каким-либо образом с гетероарилем, определенным выше. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, полученная система колец представляет собой гетероарил. Деление на моно- или дирадикал обозначает то, является ли арильная группа завершающей в цепи (монорадикал) или находится внутри цепи (дирадикал).

Вышеприведенное определение не исключает наличие дополнительных заместителей на арильной группе. Например, в контексте настоящего документа, арильная группа в «А-арил-В» представляет собой дирадикал, в то время как арильная группа в «А-В-ариле» представляет собой монарадикал, хотя дополнительные заместители могут присутствовать в каждой арильной группе.

5 Термин «алкилсульфинил» относится к группе -SO-алкил, где алкил такой, как определено выше, и включает необязательно замещенные алкильные группы, которые также определены выше.

Термин «алкилсульфонил» относится к группе -SO<sub>2</sub>-алкил, где алкил такой, как определено выше, и включает необязательно замещенные алкильные группы, которые также  
10 определены выше.

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, имеющей одиночное кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спиро-системы колец. В настоящем документе циклоалкил имеет 3-20 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-20</sub> циклоалкил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-12</sub> циклоалкил), 3-  
15 10 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-10</sub> циклоалкил), 3-8 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-8</sub> циклоалкил) или 3-6 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-6</sub> циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкенильные» группы обозначает неароматическую карбоциклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь.

20 «Цианоалкил» относится к алкильной группе, замещенной циано (CN).

«Галоген» или «гало» включает фтор, хлор, бром и йод.

Термин «галогеналкил» относится к монарадикалу или дирадикалу, имеющему обозначенные атомы углерода алкильной группы, в котором один или более атомов водорода были замещены галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -  
25 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>-, -CHF- и подобные. Сходным образом, термин «галогеналкокси», например, -O-C<sub>1-3</sub>галогеналкил, относится к алкокси-группе, в которой один или более атомов водорода алкильной группы были замещены галогеном. Примеры галогеналкокси-групп включают -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCHFCH<sub>2</sub>F и подобные. Специалисту в данной области очевидно, что сходные определения применимы для алкенильных и алкинильных  
30 аналогов вышеуказанного (например, C<sub>2-4</sub>галогеналкенил, -O-C<sub>2-4</sub>галогеналкинил).

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо замещены одной и той же или различной гетероатомной группой. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую углерод и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2  
35 или 3 атома углерода могут быть независимо замещены одной и той же или различной гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, -NR-, -O-, -

S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- и подобные, где R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых может быть необязательно замещен.

Примеры гетероалкильных групп включают -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -NRCH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>NRCH<sub>3</sub>, где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или

5 гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен. В настоящем документе гетероалкил включает 1-10 атомов углерода, 1-8 атомов углерода или 1-4 атома углерода; и 1-3 гетероатома, 1-2 гетероатома или 1 гетероатом.

«Гетероарил» относится к монарадикальной или дирадикальной ароматической группе, имеющей одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, а также

10 один или более гетероатомов в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Термин включает конденсированные системы колец, в которых одно или более

конденсированных колец являются полностью или частично ненасыщенными. В настоящем

документе гетероарил включает 1-20 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>1-20</sub> гетероарил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-12</sub> гетероарил) или 3-8 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-8</sub> гетероарил); и

15 1-5 гетероатомов, 1-4 гетероатома, 1-3 гетероатома, 1-2 гетероатома или 1 гетероатом, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы. Неограничивающие примеры гетероарильных групп

включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил, бензодиоксанил,

индолинил и пиразолил. Деление на моно- или дирадикал обозначает то, является ли

гетероарильная группа завершающей в цепи (монарадикал) или находится внутри цепи

20 (дирадикал). Вышеприведенное определение не исключает наличие дополнительных

заместителей на гетероарильной группе. Например, гетероарильная группа в «А-гетероарил-В»

представляет собой дирадикал, в то время как гетероарильная группа в «А-В-гетероариле»

представляет собой монарадикал, хотя дополнительные заместители могут присутствовать в

каждой гетероарильной группе. Гетероарил не включает или пересекается с арилом,

25 определенным выше.

«Гетероциклоалкил» относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Гетероциклоалкил может представлять собой одиночное кольцо или несколько колец,

причем указанные несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро. В

30 настоящем документе гетероциклоалкил включает 2-20 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>2-20</sub>

гетероциклоалкил), 2-12 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>2-12</sub> гетероциклоалкил), 2-10 атомов

углерода в кольце (т.е. C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил), 2-8 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>2-8</sub>

гетероциклоалкил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-12</sub> гетероциклоалкил), 3-8 атомов

углерода в кольце (т.е. C<sub>3-8</sub> гетероциклоалкил) или 3-6 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-6</sub>

35 гетероциклоалкил); и 1-5 гетероатомов, 1-4 гетероатома, 1-3 гетероатома, 1-2 гетероатома или

1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Примеры

гетероциклоалкильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил,

диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В контексте настоящего документа термин «мостиковый гетероциклоалкил» относится к четырех-десяти-членному циклическому фрагменту, присоединенному к двум несмежным атомам гетероциклоалкила при помощи одного или более (например, 1 или 2) четырех-десяти-членного циклического фрагмента, имеющего по меньшей мере один гетероатом, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа мостиковый гетероциклоалкил включает бициклические и трициклические системы колец. Также в контексте настоящего документа термин «спирогетероциклоалкил» относится к системе колец, в которой трех-десяти-членный гетероциклоалкил имеет одно или более дополнительных колец, где указанные одно или более дополнительных колец представляют собой трех-десяти-членный циклоалкил или трех-десяти-членный гетероциклоалкил, где один атом одного или более указанных дополнительных колец также является атомом указанного трех-десяти-членного гетероциклоалкила. Примеры спирогетероциклоалкила включают бициклические и трициклические системы колец, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил.

Термин «гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к монорадикалу или дирадикалу насыщенной или ненасыщенной группы, содержащему одиночное кольцо или несколько конденсированных колец, имеющему от 3 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 гетероатомов или от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода внутри кольца. В случаях, когда группа не является завершающей в молекуле, она представляет собой дирадикал и рассматривается как таковой, т.е. также именуется гетероциклиленом или гетероцикленом.

Примеры «гетероциклильных» групп включают, но не ограничиваются ими, пирролидин-2-он, азетидин, пиперидин, пирролидин, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин, морфолин, пиперазин-2-он, 2,6-диазапиро[3.3]гептан, 2,6-диазапиро[3.4]октан-7-он, 2,5-диазапиро[3.4]октан-6-он, 2,7-диазапиро[4.4]нонан-3-он, 2,9-диазапиро[5.5]ундекан-1-он, 1,7-диазапиро[3.5]нонан-2-он, 2,8-диазапиро[4.5]декан-3-он, пиперазин, 2-азаспиро[3.3]гептан и 2-азабицикло[2.2.2]октан.

Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одиночное кольцо или несколько колец, причем указанные несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считают гетероциклилом, вне зависимости от присоединения (т.е. может быть присоединено через атом углерода или гетероатом). Кроме того, предполагается, что термин «гетероциклил» включает любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, которое может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, вне

зависимости от присоединения к остатку молекулы. Гетероциклил может содержать одну или более оксо и/или тиоксо-групп.

«Ацил» относится к группе  $-C(=O)R$ , где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

Термин «N-алкилированный» означает, что алкильная группа замещает один из атомов водорода монозамещенного амина или дизамещенной аминной группы или тризамещенной аминной группы. Когда алкилирование имеет место на тризамещенной аминной группе, образуется алкониевая соль, т.е. на атоме азота образуется положительный заряд. N-алкилирование обычно связано с замещением алкила на атоме азота кольца.

Термин «оксо» относится к группе  $=O$ .

Термин «карбоксы» относится к группе  $-C(O)-OH$ .

Термин «сложный эфир» или «сложный эфир карбоновой кислоты» относится к группе  $-C(O)OR$ , где R представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, которые могут быть необязательно дополнительно замещены, например, алкилом, алкокси, галогеном,  $CF_3$ , амино, замещенным амино, циано или  $-SO_nR^f$ , где  $R^f$  представляет собой алкил, арил или гетероарил, и n равен 0, 1 или 2.

Термин «замещенный амино» относится к группе  $-NRR$ , где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых может быть необязательно замещен, или к группе, описанной или проиллюстрированной в настоящем документе, или где обе R-группы объединены с образованием гетероциклической группы (например, морфолино), описанной или проиллюстрированной в настоящем документе, которая также может быть необязательно замещена.

Термин «амидо» относится к группе  $-C(O)NRR$ , где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых может быть необязательно замещен, или к группе, описанной или проиллюстрированной в настоящем документе, или где обе R-группы объединены с образованием гетероциклической группы (например, морфолино), описанной или проиллюстрированной в настоящем документе, которая также может быть необязательно замещена.

Термин «сульфоксид» относится к группе  $-SOR$ , где R представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен.

Термин «сульфон» относится к группе  $SO_2R$ , где R представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен.

В контексте настоящего документа предполагается, что термины «алкилциклоалкил», «алкиларил», «алкилгетероарил» и «алкилгетероциклил» относятся к циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группе, которая связана с остатком молекулы через алкильный фрагмент, где термины «алкил», «циклоалкил», «арил», «гетероарил» и «гетероциклил» такие, как определено в настоящем документе. Примеры алкиларильных групп включают бензил, фенэтил и подобные.

«Необязательный» или «необязательно» означают, что описываемое далее событие или обстоятельство может иметь место или не иметь места, и что такое описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно не имеет места.

Могут быть использованы конкретные общепринятые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т.д., также могут упоминаться как «алкиленовая» группа или «алкиленильная» группа, «ариленовая» группа или «ариленильная» группа, соответственно. Также, если отдельно не указано иное, когда комбинации групп упоминают в настоящем документе как один фрагмент, например, арилалкил, последняя упомянутая группа содержит атом, посредством которого указанный фрагмент присоединен к остатку молекулы.

Когда группа представлена связью, несколько смежных групп, как одинаковых, так и различных, если они представлены связью, составляют одинарную связь. Например, группа «-L<sup>1</sup>-V<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-» составляет одинарную связь, если каждый из L<sup>1</sup>, V<sup>1</sup> и L<sup>2</sup> представляет собой связь.

Когда конкретная группа (фрагмент) описана в настоящем документе как присоединенная ко второй группе, и место присоединения не указано в явном виде, указанная конкретная группа может быть присоединена в любом доступном месте указанной группы или в любом доступном месте второй группы. Например, «алкил-замещенный фенил», в котором места присоединения не указаны в явном виде, может содержать алкильные группы, присоединенные посредством любого доступного места группы к любому доступному месту фенильной группы. При этом «доступное место» представляет собой место в группе, в котором атом водорода группы может быть заменен на заместитель.

Понимают, что во всех замещенных группах, определенных выше, полимеры, полученные путем прикрепления других заместителей с их дополнительными заместителями (например, замещенный арил, содержащий замещенную арильную группу в качестве заместителя, которая сама замещена арильной группой и т.д.), не предполагаются для включения в настоящий документ. Также не включено бесконечное число заместителей, вне зависимости от того, одинаковы заместители или различны. В таких случаях максимальное число таких заместителей составляет три. Каждое из вышеприведенных определений таким образом ограничено тем, например, что замещенные арильные группы ограничены -замещенный арил-(замещенный арил)-замещенным арилом.

«Изомеры» представляют собой различные соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу. Изомеры включают стереоизомеры, энантиомеры и диастереомеры.

«Сtereoизомеры» представляют собой изомеры, которые отличаются только тем, как их атомы организованы в пространстве.

5 «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, являющихся неналагающимися зеркальными изображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 является «рацемической» смесью. Термин «(±)» используют для обозначения рацемической смеси там, где это применимо.

«Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга.

10 Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более центров асимметрии и могут быть получены в виде рацемической смеси или отдельных энантиомеров или диастереоизомеров. Число стереоизомеров, присутствующих в любом конкретном соединении конкретной формулы, зависит от числа присутствующих центров асимметрии (существует  $2^n$  возможных стереоизомеров, где  $n$  представляет собой число центров асимметрии). Отдельные  
15 стереоизомеры можно получить путем разделения рацемической или нерацемической смеси промежуточного соединения на некоторой подходящей стадии синтеза или путем разделения соединения традиционными методами. Отдельные стереоизомеры (включая отдельные энантиомеры и диастереоизомеры), а также рацемическая и нерацемическая смесь стереоизомеров включены в объем настоящего изобретения, причем предполагается, что все из них изображены  
20 при помощи структур, приведенных в настоящем описании, если конкретно не указано иное.

Абсолютная стереохимия определена согласно R-S системе Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть определена либо при помощи R или S. Разделенное соединение, чья абсолютная конфигурация неизвестна, может быть обозначено как (+) или (-) в зависимости от  
25 направления (право- или левовращающие), в котором оно вращает плоскость поляризованного света при длине волны D-линии натрия.

Некоторые из соединений существуют в форме таутомерных изомеров. Таутомерные изомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидокислоты. Вне зависимости от того, какой  
30 таутомер показан, и вне зависимости от природы равновесия между таутомерами, среднему специалисту в данной области понятно, что указанные соединения включают как амидные, так и имидокислотные таутомеры. Таким образом, понимают, что амидсодержащие соединения включают их имидокислотные таутомеры. Сходным образом, понимают, что соединения, содержащие имидокислоты, включают их амидсодержащие таутомеры.

35 Термин «полиморф» относится к различным кристаллическим структурам кристаллического соединения. Различные полиморфы могут возникать вследствие различий в

упаковке в кристаллах (полиморфизм упаковки) или различный в упаковке между различными конформерами одной и той же молекулы (конформационный полиморфизм).

Термин «сольват» относится к комплексу, образованному путем объединения соединения формулы (I) или любой другой формулы, раскрытой в настоящем документе, и растворителя.

5 Термин «гидрат» относится к комплексу, образованному путем объединения соединения формулы (I) или любой другой формулы, раскрытой в настоящем изобретении, и воды.

Термин «пролекарство» относится к соединениям формулы (I) или производным соединений формулы (I), раскрытым в настоящем документе, включающим химические группы, которые *in vivo* могут быть превращены и/или могут быть отщеплены от остатка молекулы с  
10 получением активного лекарственного средства. Фармацевтически приемлемые соли или биологически активные метаболиты пролекарства соединения формулы (I) также находятся в рамках настоящего документа.

Предполагается, что любая формула или структура, включая формулу (I) или любую формулу, раскрытую в настоящем документе, также представляют как немеченые, так и изотопно  
15 меченые формы указанных соединений. Изотопно меченые соединения имеют структуры, отображенные при помощи формул, представленных в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть встроены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора,  
20 фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими,  $^2\text{H}$  (дейтерий, D),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$ . Различные изотопно меченые соединения согласно настоящему изобретению, например, такие, в которые встроены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , находятся в рамках настоящего изобретения. Такие изотопно меченые соединения можно использовать в исследованиях метаболизма, исследованиях кинетических реакций, методах  
25 детекции или визуализации, таких как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при лечении пациентов. Такие изотопно меченые аналоги соединений согласно настоящему изобретению также можно использовать для лечения заболеваний, раскрытых в настоящем документе, так как они могут обеспечивать  
30 улучшенные фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства по сравнению с немечеными формами тех же соединений. Такие изотопно меченые формы или аналоги описанных в настоящем документе соединений находятся в рамках настоящего изобретения. Специалист в данной области может получить и использовать такие изотопно меченые формы при помощи методик для мечения изотопами соединений или конфигураций соединений для  
35 получения изотопно или радиоизотопно меченых аналогов соединений, раскрытых в настоящем документе.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» конкретного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства указанного конкретного соединения, и которые не являются биологически или другим образом нежелательными.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из

5 неорганических и органических оснований. Соли, являющиеся производными неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, являющиеся производными органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенный алкил)амины,  
10 три(замещенный алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенный алкенил)амины, три(замещенный алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные циклоалкиламины, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные  
15 циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламины, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклические амины, дигетероциклические амины, тригетероциклические амины, смешанные ди- и триамины, в которых по меньшей мере два из заместителей на амине являются различными и выбраны из алкила, замещенного алкила,  
20 алкенила, замещенного алкенила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероцикла и подобных. Также включены амины, в которых два или три заместителя, совместно с атомом азота, образуют гетероциклическую или гетероарильную группу. Амины имеют общую структуру  $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$ , где монозамещенные амины содержат два из трех заместителей на атоме азота ( $R^{30}$ ,  $R^{31}$  и  $R^{32}$ ) в виде водорода, дизамещенные амины содержат один из трех заместителей на атоме азота ( $R^{30}$ ,  $R^{31}$  и  $R^{32}$ ) в виде водорода, в то время как тризамещенные амины не содержат ни одного из трех заместителей на атоме азота ( $R^{30}$ ,  $R^{31}$  и  $R^{32}$ ) в виде водорода.  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  и  $R^{32}$  выбраны из ряда заместителей, таких как водород, необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и подобные.

30 Конкретные примеры подходящих аминов включают, исключительно в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и подобные.

35 Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, являющиеся производными неорганических кислот, включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту,

азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные. Соли, являющиеся производными органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и подобные.

В настоящем документе «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает все возможные растворители, диспергенты, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие всасывание, и подобные. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда любая стандартная среда или агент не совместимы с активным ингредиентом, или если в настоящем документе отдельно не указано иное, предполагается их применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в состав композиций.

Термин «противораковый агент» обозначает любое лекарственное средство, которое является эффективным при лечении злокачественного или ракового заболевания. Эффективность может означать ингибирование, частичную или полную ремиссию, продление срока жизни, улучшение качества жизни или излечение. Существует несколько основных классов противораковых лекарственных средств, включая химические композиции, раскрытые в настоящем документе, или известные специалисту в данной области, например, ингибиторы PD-1, PD-L1, ингибиторы взаимодействия PD-1/PD-L1, алкилирующие агенты, антиметаболиты, продукты природного происхождения и гормоны.

Термин «дополнительный противораковый агент» в контексте настоящего документа обозначает применение или комбинацию второго, третьего, четвертого, пятого и так далее противоракового агента (агентов) в дополнение к соединению согласно формуле (I), раскрытому в настоящем документе.

Термин «противораковая терапия» обозначает любые известные на данный момент терапевтические методы для лечения рака.

Термин «блокирующий агент» или «ингибиторы контрольных точек» представляют собой классы иммунных онкологических агентов, которые ингибируют PD-1, PD-L1 или взаимодействие PD-1/PD-L1.

Термин «лечение» обозначает любое введение соединения или соединений согласно настоящему изобретению субъекту (например, человеку), имеющему или подверженному состоянию или заболеванию, описанным в настоящем документе, в целях: 1) предотвращения или

защиты от заболевания или состояния, то есть приведение к отсутствию развития клинических симптомов; 2) ингибирование указанного заболевания или состояния, то есть подавление или остановка развития клинических симптомов; или 3) облегчение заболевания или состояния, что вызывает регрессию клинических симптомов. В некоторых вариантах реализации термин «лечение» относится к облегчению указанного заболевания или состояния или вызывание регрессии клинических симптомов.

В контексте настоящего документа термин «предотвращение» относится к профилактическому лечению пациента, нуждающегося в этом. Профилактическое лечение можно осуществлять путем обеспечения подходящей дозы терапевтического агента субъекту, подверженному риску развития заболевания, что в значительной степени предупреждает дебют указанного заболевания. Наличие генетической мутации или предрасположенности к мутации может не поддаваться изменению. Тем не менее, профилактическое лечение (предотвращение) в контексте настоящего документа обладает потенциалом для избежания/облегчения симптомов или клинических последствий наличия заболевания, вызванного такой генетической мутацией или предрасположенностью.

Среднему специалисту в данной области будет понятно, что в медицине человека не всегда есть четкое различие между «предотвращением» и «подавлением», так как конечное индуктивное событие или события могут быть неизвестны, скрыты, или установлены у пациента значительно позже времени возникновения события или событий. Следовательно, в контексте настоящего документа, термин «профилактика» подразумевается как элемент «лечения» с включением как «предотвращения», так и «подавления», как определено в настоящем документе. Подразумевается, что термин «защита» в контексте настоящего документа включает «профилактику».

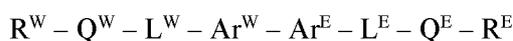
Термин «пациент» обычно относится к «млекопитающему», которое включает, без ограничения, человека, обезьян, кроликов, мышей, домашних животных, таких как собаки и кошки, сельскохозяйственных животных, таких как коровы, лошади или свиньи, и лабораторных животных. В некоторых вариантах реализации, термин пациент относится к человеку, нуждающемуся в лечении, как определено в настоящем документе.

### Соединения

В настоящем документе предложены соединения, которые функционируют как ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1 и/или ингибиторы взаимодействия PD-1/PD-L1, способы применения таких соединений и композиции, содержащие такие соединения, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми агентами или видами терапии. Во всех вариантах реализации, описанных в настоящем документе, когда имеет место более чем одно упоминание группы или переменной, предполагается, что указанная группа или переменная независимо выбраны из списка, приведенного ниже. Также предполагается, что все

варианты реализации, касающиеся соединений, включают любую их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват, пролекарство или таутомер.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



5 (I),

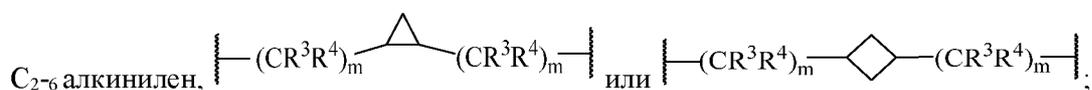
где:

каждый  $Ar^E$  и  $Ar^W$  независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

10 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

15 где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,



20 где

каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл,

25 где каждый арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла и  $R^N$ ;

30 где каждый алкил, алкенил, алкинил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная

гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

где

5  $R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или

$$L^1-V-L^2-\textcircled{A};$$

где

$L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

10 V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

15 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$ алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

25 каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$  или

$$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}-\textcircled{T}_z;$$

где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

5 кольцо В независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ ,  $(CH_2)_qOR^a$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

10 u равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

z равен 0, 1, 2 или 3;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$  необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

15

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

$R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

20

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

25

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

30

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,

$-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  
 $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1,  
2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и  
5 необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$   
циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-$   
 $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-$   
 $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$   
и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

10  $R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил,  
гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$   
алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил,  
гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$   
15 алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

20 или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца,  
представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4  
группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$   
галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^f$ ,  $-$   
 $C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  
25  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

$R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила,  
гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$   
алкилгетероциклила;

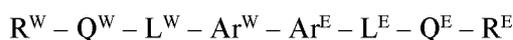
30  $R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила,  
гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$   
циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$   
алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;  
и

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
5  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;  
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I):



10 (I),

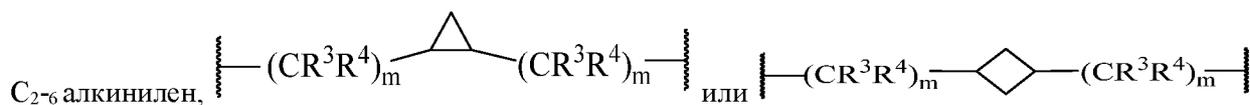
где:

каждый  $Ar^E$  и  $Ar^W$  независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4  
15 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа  
необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  
20  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,



25 ;

где

каждый  $m$  независимо равен 1, 2, 3 или 4;

при условии, что когда один из  $Ar^E$  и  $Ar^W$  представляет собой необязательно замещенный фенил и другой представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин, и один из  $L^E$  и  $L^W$  представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CHCH-$  и  $-C(O)N-$ ; тогда другой из  $L^E$  и  $L^W$  представляет собой связь,  $-O-$  или  $-CH_2O-$  формулы  $Ar-CH_2O-Q$ ;

30

каждый Q<sup>E</sup> и Q<sup>W</sup> независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил,

где каждый арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила и R<sup>N</sup>;

где каждый алкил, алкенил, алкинил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

где

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1 - V - L^2 - \textcircled{A}$ ;

где

L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

при условии, что по меньшей мере один из L<sup>1</sup>, V и L<sup>2</sup> не является связью;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  
 $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  
 $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$   
 5 алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  
 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$ ,  
 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ;  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$  или  
 $-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}-(T)_z$ ;

где:

10  $V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$   
 или  $NR^aSO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$   
 или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

15 T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ ,  $(CH_2)_qOR^a$  или  
 $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

z равен 0, 1, 2 или 3;

20 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-3  
 заместителями, независимо выбранными из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$   
 алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилOH,  $-C_{3-8}$   
 циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

25 при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца B и T содержит атом азота, и  
 когда каждый из  $V^2$  и  $L^3$  представляет собой связь и p равен 0, тогда либо (i) ни один из  $L^E$   
 или  $L^W$  не является связью либо (ii) кольцо B не является 5,6-членным конденсированным  
 гетероарилом, где 5-членное кольцо конденсированного гетероарила связано с  
 соответствующим  $Q^E$  или  $Q^W$ ;

30  $R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила,  
 гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$   
 алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$   
 циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$   
алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$   
алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  
5  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-$   
 $C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$   
алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила,  
гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-$   
10  $C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$   
алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$   
алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  
15  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  
 $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1,  
2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и  
необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$   
20 циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-$   
 $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-$   
 $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$   
и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{1-6}$  арилалкил,  $-C_{1-6}$   
25 алкилгетероарил,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{1-6}$  арилалкил,  $-C_{1-6}$   
алкилгетероарил,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-$   
 $C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

30  $R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-$   
 $C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца,  
представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4

группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$   
35 галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^f$ ,  $-$

$C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

5  $R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

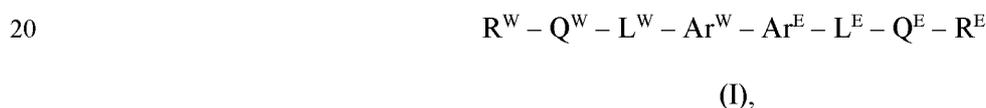
10  $R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; и

15  $R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I):



где:

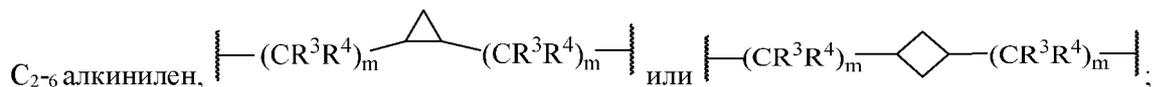
каждый  $Ar^E$  и  $Ar^W$  независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

25 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

30 где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_{m-}$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_{m-}$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_{m-}$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_{m-}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-$

$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_{m-}$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_{m-}$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_{m-}$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,



где каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил;

5 где каждый арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $R^N$ ; и

10 где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$ цианоалкила,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

15  $R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)OR^1$ ,



где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

25 где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

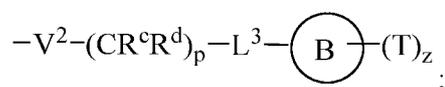
кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

30 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$ алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,

-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>1-6</sub>  
 алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила; и

5 где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа  
 необязательно независимо замещена OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>  
 или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>  
 10 алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>),  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или



где:

15 V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

20 T независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

25 z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,  
 состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub>  
 цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 30 циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца B и T содержит атом азота;

R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

5 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>  
алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>  
алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -  
10 C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>  
алкилC(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> и -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

15 где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>  
алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>  
алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
-C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
20 -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклической группы, обязательно содержащей 1,  
2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и  
необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>  
циклоалкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -  
25 C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -  
NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>  
и C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклил, -C<sub>2-6</sub>  
30 алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклил, -C<sub>2-6</sub>  
алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
35 -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub>алкилгетероциклила;

R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4

5 группами, независимо выбранными из -OR<sup>f</sup>, -CN, галогена, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> и -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup>;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила,

10 гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила,

15 гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

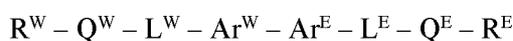
R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

20 и

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

25 В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I):



(I),

где:

каждый Ar<sup>E</sup> и Ar<sup>W</sup> независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или

30 гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, OC<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

где каждая алкильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена и циано.

В одном варианте реализации каждый  $\text{Ar}^E$  и  $\text{Ar}^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил;

5 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила и  $-\text{OC}_{1-6}$  алкила; и

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^a$ , галогена или циано.

10 В одном варианте реализации, каждый  $\text{Ar}^W$  и  $\text{Ar}^E$  независимо выбран из фенила, пиридинила, инданила и индолинила;

где каждый фенил, пиридинил, инданил и индолинил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, циано,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{OC}_{1-6}$  галогеналкила и  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила.

15 В одном варианте реализации,  $\text{Ar}^W$  такой же, как  $\text{Ar}^E$ , и выбран из фенила, пиридинила, инданила и индолинила;

где каждый фенил, пиридинил, инданил и индолинил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила и  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила.

20 В одном варианте реализации группа  $\text{Ar}^W$  выбрана из фенила, пиридинила, инданила, нафтила, индазолила, индолинила, хинолинила, хиназолинила, бензимидазолинила, бензтиазолила, тиазолила и тиенила. В другом варианте реализации группа  $\text{Ar}^W$  выбрана из фенила, пиридинила, инданила, индолинила, хинолинила и бензимидазолинила.

25 В одном варианте реализации группа  $\text{Ar}^E$  выбрана из фенила, пиридинила, инданила, нафтила, индазолила, индолинила, хинолинила, хиназолинила, бензимидазолинила, бензтиазолила, тиазолила и тиенила. В другом варианте реализации группа  $\text{Ar}^E$  выбрана из фенила, пиридинила, инданила, индолинила, хинолинила и бензимидазолинила.

30 В одном варианте реализации группы  $\text{Ar}^W$  и  $\text{Ar}^E$  являются одинаковыми. В одном варианте реализации группы  $\text{Ar}^W$  и  $\text{Ar}^E$  являются одинаковыми и имеют одинаковые заместители. В одном варианте реализации обе группы  $\text{Ar}^W$  и  $\text{Ar}^E$  представляют собой фенил, каждый из которых необязательно замещен метилом. В одном варианте реализации обе группы  $\text{Ar}^W$  и  $\text{Ar}^E$  представляют собой фенил, каждый из которых необязательно замещен хлором. В одном варианте реализации обе группы  $\text{Ar}^W$  и  $\text{Ar}^E$  представляют собой инданил, каждый из которых необязательно замещен метилом. В одном варианте реализации обе группы  $\text{Ar}^W$  и  $\text{Ar}^E$  представляют собой индолинил, каждый из которых необязательно замещен метилом. В одном

35

варианте реализации обе группы  $Ar^W$  и  $Ar^E$  представляют собой бензимидазол, каждый из которых необязательно замещен метилом. В одном варианте реализации обе группы  $Ar^W$  и  $Ar^E$  представляют собой индолил. В одном варианте реализации обе группы  $Ar^W$  и  $Ar^E$  представляют собой индолил, каждый из которых необязательно замещен метилом. В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению, группы  $Ar^W$  и  $Ar^E$  являются различными и независимо выбраны из фенила, инданила, тиенила, бензимидазолила, индолила и индолинила.

В одном варианте реализации, необязательные заместители на  $Ar^W$  и  $Ar^E$  независимо выбраны из галогена, циано,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{2-5}$ алкинила и  $-O-C_{1-6}$ алкила.

В одном варианте реализации  $Ar^E$  такой же, как  $Ar^W$ , и каждый из них необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из метила, хлора, брома, CN,  $-OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  и этила.

В одном варианте реализации  $Ar^E$  отличается от  $Ar^W$ , и каждый из них необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из метила, хлора, брома, CN,  $-OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  и этила.

В одном варианте реализации  $Ar^W$  представляет собой индолинил, и  $Ar^E$  представляет собой индолинил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из метила, этила, метокси, хлора и  $CF_3$ .

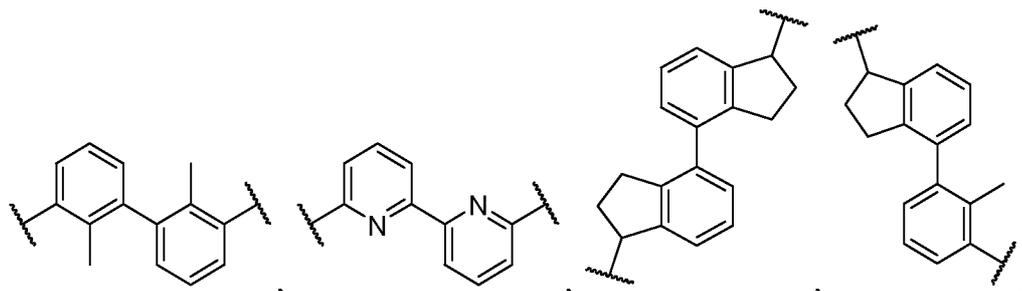
В одном варианте реализации  $Ar^W$  представляет собой фенил, и  $Ar^E$  представляет собой фенил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из метила, этила, метокси, хлора и  $CF_3$ .

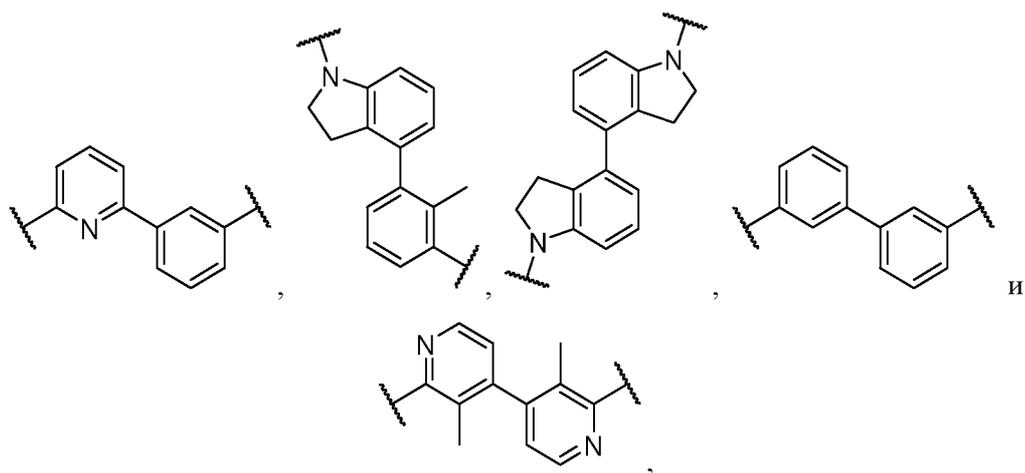
В другом варианте реализации настоящего изобретения, необязательные заместители на группах  $Ar^W$  и  $Ar^E$  независимо выбраны из CN, Cl, F,  $-OCF_3$ ,  $-O-CH_3$ ,  $CH_3$  и  $C_2H_5$ .

В другом варианте реализации настоящего изобретения, необязательные заместители на группах  $Ar^W$  и  $Ar^E$  независимо выбраны из CN, Cl, F,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  и  $-C_2H_5$ .

В другом варианте реализации настоящего изобретения, необязательные заместители на группах  $Ar^W$  и  $Ar^E$  представляют собой  $CH_3$ .

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), где группа  $-Ar^W-Ar^E-$  выбрана из:





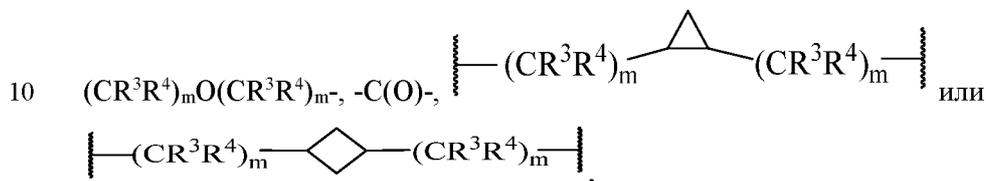
где каждое кольцо необязательно замещено 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, циано,  $-C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $-OC_{1-6}$ алкила и  $-OC_{1-3}$ галогеналкила.

- 5 В одном варианте реализации каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,  $C_{2-6}$  алкинилен,



где каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В одном варианте реализации каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,



где

каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2 или 3;

$R^3$  независимо представляет собой  $H$ ,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ ; и

- 15  $R^4$  независимо представляет собой  $H$ , галоген,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ .

В одном варианте реализации

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,



где

- 20 каждый  $m$  независимо равен 0, 1 или 2;

$R^3$  независимо представляет собой  $H$ ,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ ; и

$R^4$  независимо представляет собой H, галоген,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ .

В одном варианте реализации каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой  $O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$  или  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,

5 где

каждый  $m$  независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$ алкил.

В одном варианте реализации каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-O(CR^3R^4)_m$ ,  $-(CR^3R^4)_mO$  или  $-C(O)-$ ,

10 где

$m$  независимо равен 0, 1, 2 или 3; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ .

В одном варианте реализации каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-O(CR^3R^4)_m$ ,  $-(CR^3R^4)_mO$  или  $-C(O)-$ :

15 где

$m$  независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$ алкил.

В одном варианте реализации каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-OCH_2$ ,  $-CH_2O-$  или  $-C(O)-$ .

20 В одном варианте реализации  $L^W$  представляет собой  $-O(CR^3R^4)_m-$  или  $-(CR^3R^4)_mO-$ .

В другом варианте реализации,  $L^W$  представляет собой  $-(CR^3R^4)_m-$ . В другом варианте реализации,  $L^W$  представляет собой  $-NR^3(CHR^4)_n$  или  $-(CHR^4)_nNR^3-$ . В другом варианте реализации,  $L^W$  представляет собой  $-NR^3(CHR^4)_m$ . В другом варианте реализации, группа  $L^W$  представляет собой  $-C(O)-$ . В еще одном варианте реализации,  $L^W$  представляет собой связь.

25 В одном варианте реализации  $L^E$  представляет собой  $-(CR^3R^4)_mO-$  или  $-(CR^3R^4)_mO-$ .

В другом варианте реализации,  $L^E$  представляет собой  $-(CR^3R^4)_m-$ . В другом варианте реализации,  $L^E$  представляет собой  $-NR^3(CHR^4)_n$  или  $-(CHR^4)_nNR^3-$ . В другом варианте реализации,  $L^E$  представляет собой  $-NR^3(CHR^4)_m$ . В другом варианте реализации, группа  $L^E$  представляет собой  $-C(O)-$ . В еще одном варианте реализации,  $L^E$  представляет собой связь.

30 В одном варианте реализации, один из  $L^W$  и  $L^E$  представляет собой связь, а другой представляет собой  $-OCH_2-$  или  $-CH_2O-$ .

В одном варианте реализации, каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или может быть  $C_{1-6}$  алкилирована с образованием N- $C_{1-6}$  алкилированного иона, или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

где

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$  или S;

где  $L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$  или S;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{2-6}$  алкенила; и

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где указанный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

В одном варианте реализации, каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил, необязательно замещенный  $R^N$ ;

где  $R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,



где

5  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$  или S;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$  или S;

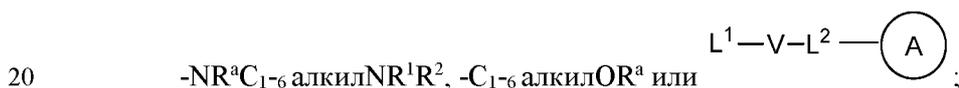
V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{2-6}$  алкенила;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

10 где указанный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила.

15 В одном варианте реализации, каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арильную или гетероарильную группу, необязательно замещенную  $R^N$ ; где

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,



где

$L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$  или S;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$  или S;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{2-6}$  алкенила; и

25 кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

30 где указанный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила.

В одном варианте реализации, каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил, имидазолил, тиазолил или тиенил;

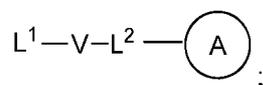
5 где каждый фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил, имидазолил, тиазолил или тиенил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила.

10 В одном варианте реализации, каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил, имидазолил, тиазолил или тиенил;

где каждый фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил, имидазолил, тиазолил или тиенил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила и  $R^N$ ;

15 где

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или



20  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом; и

25 кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

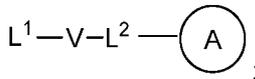
30 где указанный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

В одном варианте реализации, каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил или бензтиазолил;

5 где каждая группа необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила и  $R^N$ ;

где

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или

10  $L^1-V-L^2$  —  ;

где

$L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

15 V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

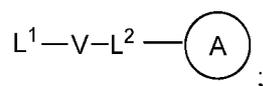
20 где указанный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $CN$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

25 В одном варианте реализации, каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой фенил, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил или бензтиазолил;

30 где каждый фенил, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил или бензтиазолил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила и  $R^N$ ;

где

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или



5 где

$L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

10 где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом; и

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

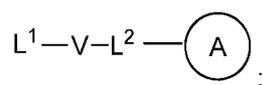
15 где указанный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена,  $-CN$ ,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $CN$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

20 В одном варианте реализации, каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой фенил, пиридин, индазол, тиазол или индолин;

где каждый фенил, пиридин, индазол, тиазол или индолин необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $R^N$ ;

25 где

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или



где

30  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

5 кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где указанный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно независимо замещен 1-2 группами, независимо  
выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, -CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -  
10 C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -  
NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -  
NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и C<sub>3-8</sub> циклоалкила.

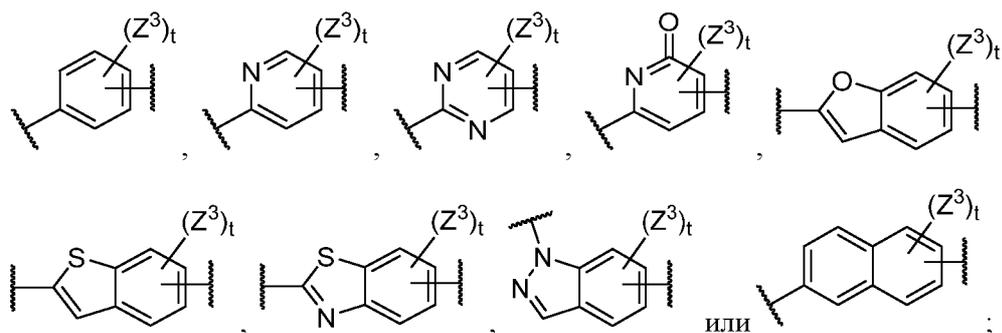
В другом варианте реализации Q<sup>W</sup> выбран из фенила, пиридинила, индазолила и тиенила, где каждый фенил, пиридинил, индазолил и тиенил необязательно замещен 1-2 группами,  
15 независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  
-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub>  
циклоалкила.

В другом варианте реализации Q<sup>W</sup> выбран из фенила, пиридина и инданила, где каждый фенил, пиридин и инданил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из  
20 галогена, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -  
C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила.

В одном варианте реализации Q<sup>E</sup> выбран из фенила, пиридинила, индазолила и тиенила, где каждый фенил, пиридинил, индазолил и тиенил необязательно замещен 1-2 группами,  
независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  
25 -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub>  
циклоалкила.

В другом варианте реализации Q<sup>E</sup> выбран из фенила, пиридина и инданила, где каждый фенил, пиридин и инданил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из  
галогена, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -  
30 C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила.

В одном варианте реализации, каждый Q<sup>W</sup> и Q<sup>E</sup> независимо представляет собой



где каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $R^N$ ; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа обязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2$  — (A);

где

$L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил обязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

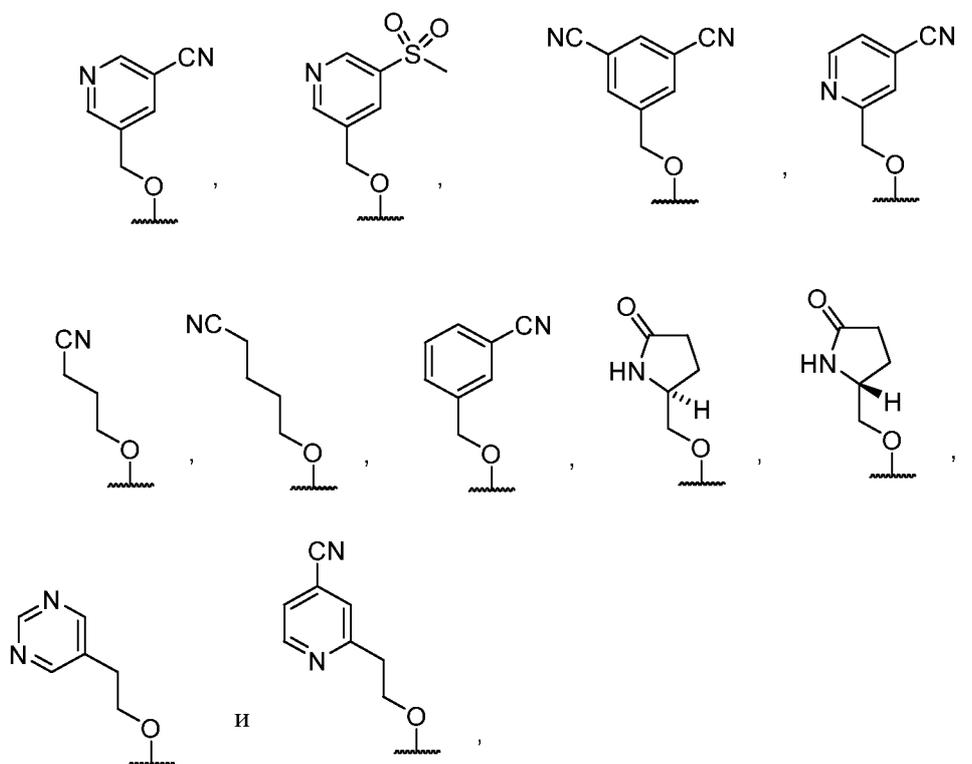
где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил обязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$

алкинила,  $-\text{OC}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и

5 где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $\text{OR}^a$ , галогеном, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкилом.

В одном варианте реализации  $t$  равен 0, 1, 2 или 3. В одном варианте реализации  $t$  равен 1, 2 или 3. В одном варианте реализации  $t$  равен 0, 1 или 2. В одном варианте реализации  $t$  равен 0. В 10 одном варианте реализации  $t$  равен 1. В одном варианте реализации  $t$  равен 2. В одном варианте реализации  $t$  равен 3.

В одном варианте реализации, заместители на  $\text{Q}^W$  или  $\text{Q}^E$  независимо выбраны из



или его фармацевтически приемлемая соль.

15 В одном варианте реализации, каждый  $\text{Q}^E$  и  $\text{Q}^W$  необязательно замещен галогеном. В одном варианте реализации, каждый  $\text{Q}^E$  и  $\text{Q}^W$  необязательно замещен  $-\text{C}_{1-6}$ алкилом. В одном варианте реализации, каждый  $\text{Q}^E$  и  $\text{Q}^W$  необязательно замещен  $-\text{OC}_{1-6}$ алкилом. В одном варианте реализации, каждый  $\text{Q}^E$  и  $\text{Q}^W$  необязательно замещен метокси.

В одном варианте реализации  $\text{Q}^E$  и  $\text{Q}^W$  являются различными и каждый необязательно 20 замещен 1-3 группами, независимо выбранными из  $\text{OH}$ , галогена,  $\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ алкила и  $-\text{OC}_{1-6}$ алкила.

В одном варианте реализации  $Q^E$  и  $Q^W$  являются одинаковыми и каждый необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из OH, галогена, CN,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкила и  $-OC_{1-6}$ алкила.

В одном варианте реализации,  $R^E$  и  $R^W$  независимо выбраны из  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ;  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$  и  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ ; где

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  или  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^c$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

и

и равен 0, 1, 2 или 3;

В одном варианте реализации,  $R^E$  и  $R^W$  независимо выбраны из  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$  и  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ; где

5  $R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  или  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

10  $R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

15 или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

20  $R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

и равен 0, 1, 2 или 3;

В одном варианте реализации,  $R^E$  и  $R^W$  независимо выбраны из  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$  и  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ ; где

25  $R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

30 где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

5 или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C^{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

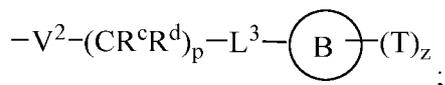
10  $R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^c$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;  
и

и равен 0, 1, 2 или 3.

15 В одном варианте реализации, каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$  или



где

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

20  $R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$ циклоалкила;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  
25  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

$R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  
30  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

z равен 0, 1 или 2;

и где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца В и Т содержит атом азота;

R<sup>1</sup> выбран из H, -C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-6</sub>циклоалкила, гетероциклила, -C<sub>2-6</sub>алкил-OR<sup>a</sup> или -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>цианоалкила, -C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкил C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, гетероциклила, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>;

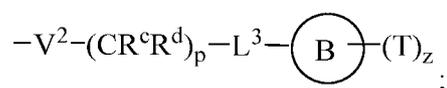
где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>цианоалкила, -C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>a</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub> алкил; и

R<sup>b</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub> алкил.

В одном варианте реализации каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> или



где

V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2 или 3;

q независимо равен 0, 1, 2 или 3;

z равен 0, 1, 2 или 3;

и где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>

5 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца В и Т содержит атом азота;

10 R<sup>1</sup> выбран из H, -C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-6</sub>циклоалкила, гетероциклила, -C<sub>2-6</sub>алкил-OR<sup>a</sup> или -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>;

где каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-2 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>цианоалкила, -C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкил C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

15 R<sup>2</sup> выбран из -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, гетероциклила, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>цианоалкила, -C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

20 или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>a</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub> алкил;

25 R<sup>b</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub> алкил;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

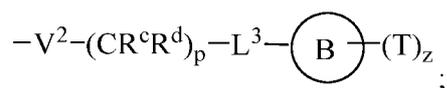
R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила и -C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>e</sup> выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила.

В одном варианте реализации, каждый  $R^E$  и  $R^W$  представляет собой



где

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

5  $R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_3-C_8$  циклоалкила;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

10  $R^e$  выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероцикла,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

15  $R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

p независимо равен 0, 1, 2 или 3;

q независимо равен 0, 1, 2 или 3;

z равен 0, 1, 2 или 3;

и где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл в  $R^E$  или  $R^W$

20 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилOH,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца B и T содержит атом азота;

25 В одном варианте реализации, каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$  или  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ;

$R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероцикла,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  или  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ;

30 где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-3}$  галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C^{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил.

В одном варианте реализации, каждый  $R^E$  и  $R^W$  представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ; или

$R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I), где каждый  $R^E$  и  $R^W$  представляет собой  $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ;

R<sup>1</sup> выбран из H, -C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-6</sub>циклоалкила, гетероциклила, -C<sub>2-6</sub>алкил-OR<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>;

5 где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>цианоалкила, -C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкил C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из -C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-6</sub>циклоалкила, гетероциклила, -C<sub>2-6</sub>алкил-OR<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>;

10 где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>цианоалкила, -C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенных 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>a</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub> алкил; и

R<sup>b</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub> алкил.

В одном варианте реализации

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

20 R<sup>1</sup> выбран из H, -C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-6</sub>циклоалкила, гетероциклила, -C<sub>2-6</sub>алкил-OR<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>;

25 где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>цианоалкила, -C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкил C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из -C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-6</sub>циклоалкила, гетероциклила, -C<sub>2-6</sub>алкил-OR<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>;

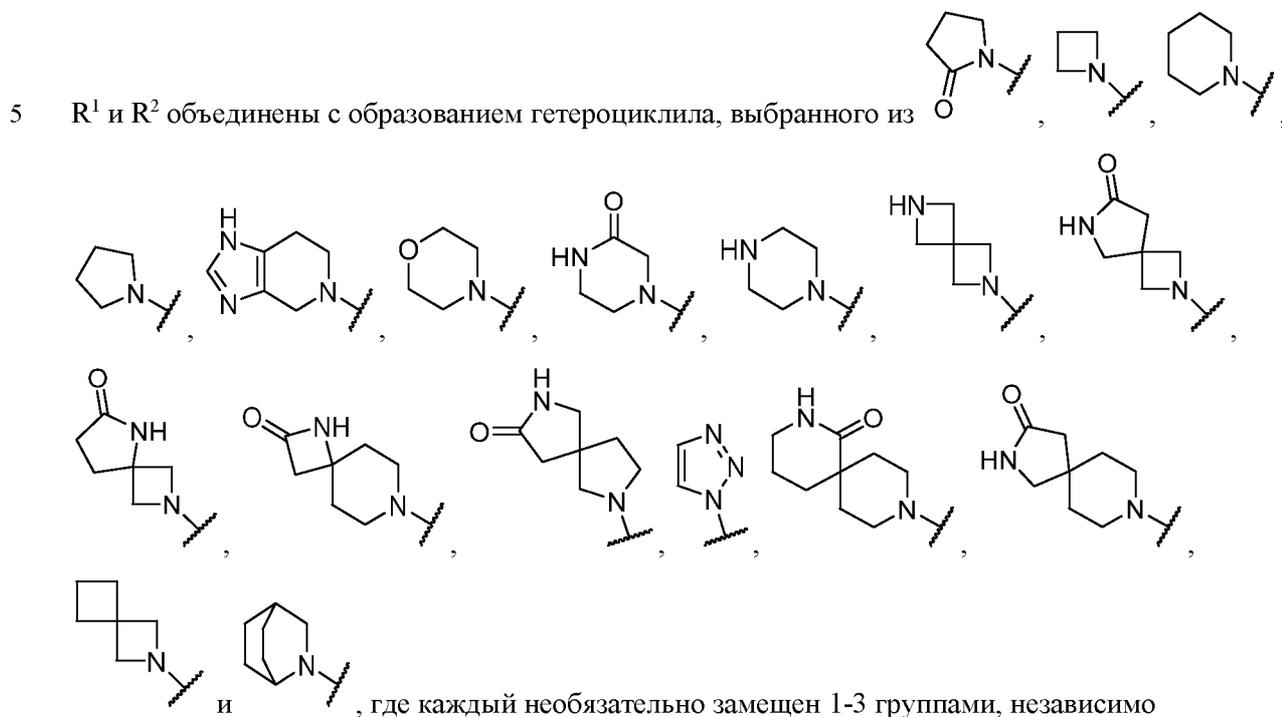
30 где каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-2 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>цианоалкила, -C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил.

В одном варианте реализации, каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$  или  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ; где



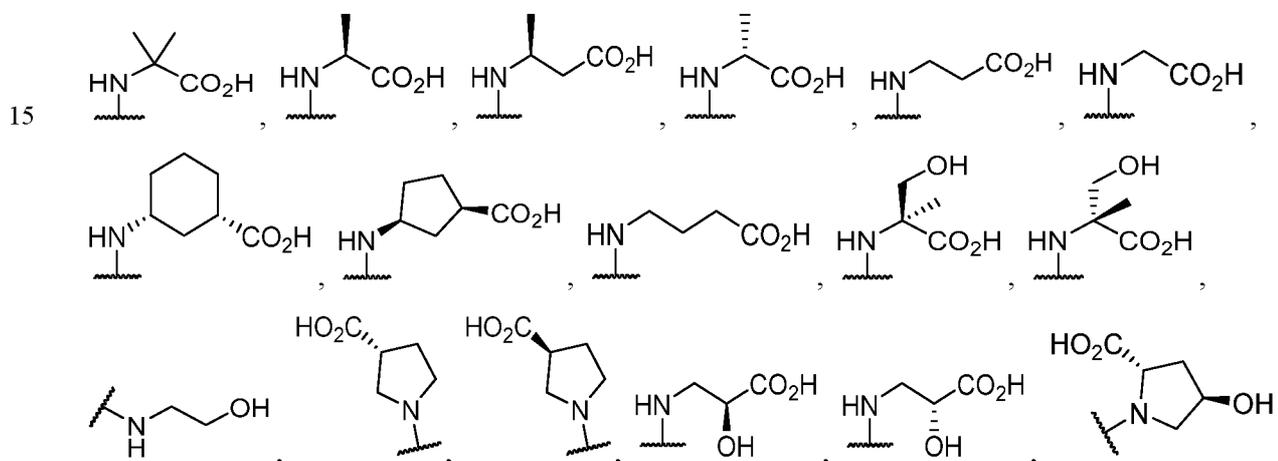
где каждый необязательно замещен 1-3 группами, независимо  
выбранными из

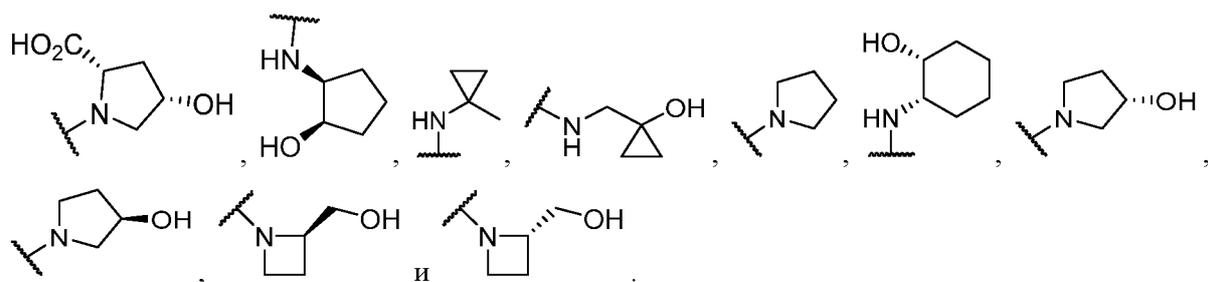
10  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

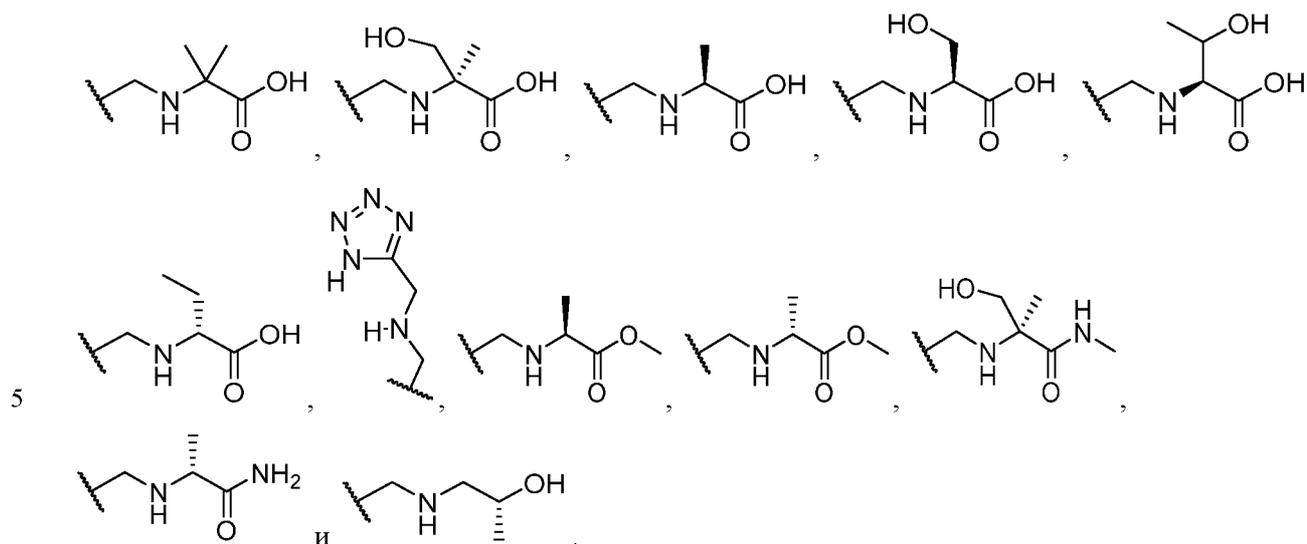
$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил.

В одном варианте реализации, каждый  $R^W$  и  $R^E$  независимо выбран из:

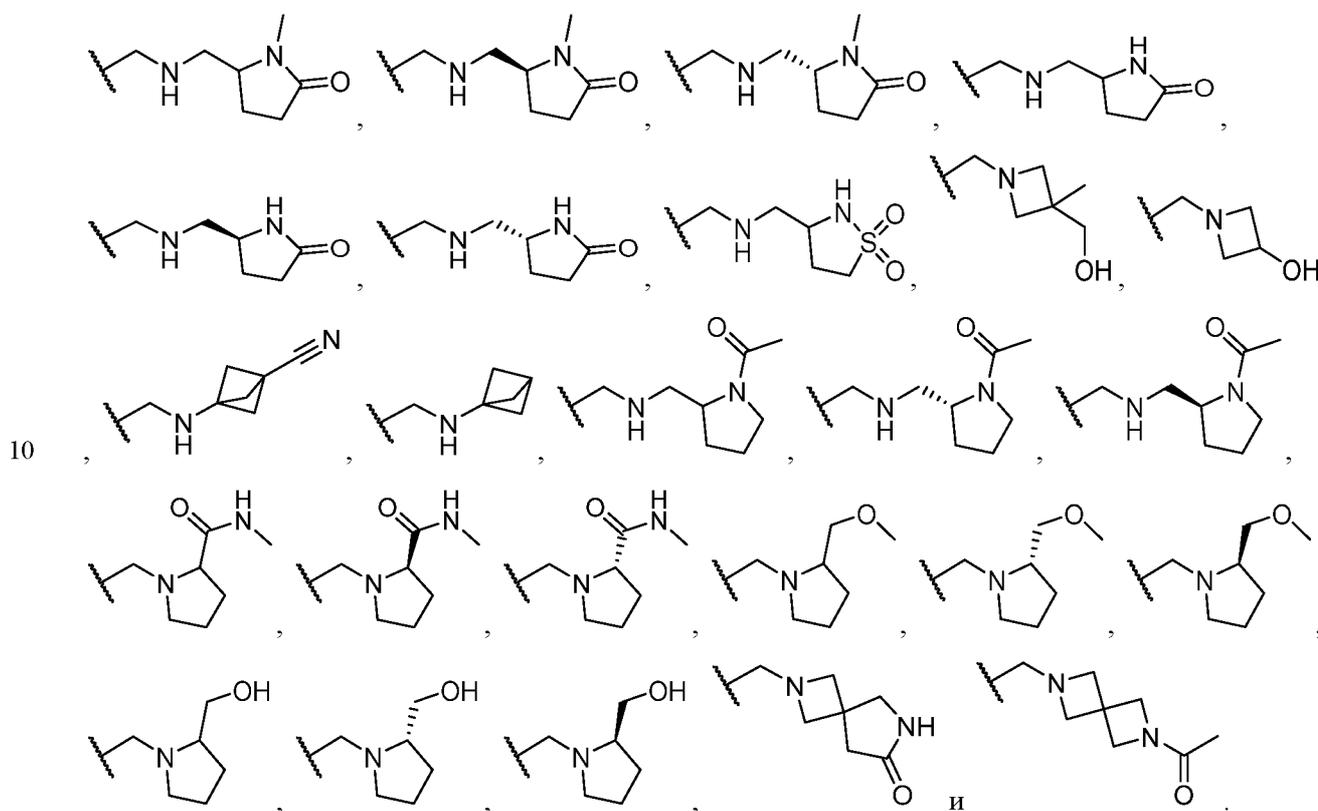




В одном варианте реализации, каждый  $R^W$  и  $R^E$  независимо выбран из:



В одном варианте реализации, каждый  $R^W$  и  $R^E$  независимо выбран из:



В одном варианте реализации, каждый  $R^W$  и  $R^E$  независимо выбран из:



где указанный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно независимо замещен 1-2 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

каждый  $\text{R}^E$  и  $\text{R}^W$  независимо представляет собой  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OC}_{1-6}$ алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$   $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ,

$-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$  или  $-\text{V}^2-(\text{CR}^c\text{R}^d)_p-\text{L}^3-\text{B}(\text{T})_z$ ;

где

10  $\text{V}^2$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO или  $\text{SO}_2$ ;

$\text{L}^3$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO или  $\text{SO}_2$ ;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T представляет собой  $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$  или  $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ;

p равен 0, 1, 2 или 3;

15 q равен 0, 1, 2 или 3;

u равен 0, 1, 2 или 3;

и где указанная алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , галогена, циано, оксо,  $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилOH,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $\text{V}^2$ ,  $\text{L}^3$ , кольца B и T содержит атом азота;

$\text{R}^1$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$ алкиларила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно

25 замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^a$ , оксо,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ;

30  $\text{R}^2$  выбран из  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  и  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H, галоген,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H, галоген,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ ;

$R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^c$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

или где любые два  $R^c$ , любые два  $R^d$  или любой  $R^c$  и  $R^d$  необязательно объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца;

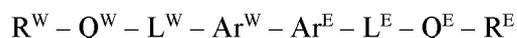
$R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):





$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

Т представляет собой  $(CH_2)_qNR^1R^2$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

5 р равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1, 2 или 3;

и равен 0, 1, 2 или 3;

и где указанная алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо

10 выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкиларила, гетероцикла,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$

15 алкилгетероцикла,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ , оксо,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

20 алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикла,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$

25 алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

30 алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

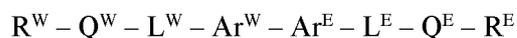
или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$

циклоалкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

- 5 R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, галоген, -C<sub>1-6</sub>алкил, -OH, -OCH<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, галоген, -C<sub>1-6</sub>алкил, -OH, -OCH<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;  
R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;  
R<sup>c</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила;  
10 R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила и -C<sub>1-3</sub>алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;  
и где любые два R<sup>c</sup>, любые два R<sup>d</sup> или любой R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> необязательно объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца;  
R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;  
15 R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;  
R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
20 -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила,  
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы

(I)



25 (I),

где:

каждый Ar<sup>E</sup> и Ar<sup>W</sup> независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил,

где каждый арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами,

независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила

30 и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

каждый L<sup>E</sup> и L<sup>W</sup> независимо представляет собой связь, -O-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -O(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>O, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>- или -C(O)-;

m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый Q<sup>E</sup> и Q<sup>W</sup> представляет собой арильную группу, необязательно замещенную 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и R<sup>N</sup>;

5 где

R<sup>N</sup> представляет собой  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где

L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

10 где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

15 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно независимо замещен 1-2 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
20 -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,

-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> или  $-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}-(T)_z$ ;

где

V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

25 кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

T представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1, 2 или 3;

u равен 0, 1, 2 или 3;

и где указанная алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкиларила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ , оксо,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H, галоген,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H, галоген,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ ;

$R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^c$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

и где любые два  $R^c$ , любые два  $R^d$  или любой  $R^c$  и  $R^d$  необязательно объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца;

5  $R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

10  $R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила, или его фармацевтически приемлемая соль.

15 В одном варианте реализации, по меньшей мере один из  $Ar^E$  и  $Ar^W$  не является необязательно замещенным арилом. В одном варианте реализации, по меньшей мере один из  $Ar^E$  и  $Ar^W$  не является необязательно замещенным фенилом.

20 В одном варианте реализации, когда оба  $Ar^E$  и  $Ar^W$  представляют собой необязательно замещенный арил, тогда фрагмент  $-L^E-Ar^E-Ar^W-L^W-$  представляет собой  $-O-(CR^3R^4)_m-Ar^E-Ar^W-L^W-(CR^3R^4)_m-O-$ . В одном варианте реализации, фрагмент  $-L^E-Ar^E-Ar^W-L^W-$  представляет собой  $-O-(CR^3R^4)_m-Ar^E-Ar^W-L^W-(CR^3R^4)_m-O-$ .

В одном варианте реализации, оба  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляют собой необязательно замещенный арил. В одном варианте реализации, оба  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляют собой необязательно замещенный фенил. В одном варианте реализации, оба  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляют собой необязательно замещенный пиридил.

25 В одном варианте реализации любого соединения, описанного в настоящем документе, оба  $Ar^E$  и  $Ar^W$  представляют собой необязательно замещенные бициклические кольца, где ни одно из них не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом. В одном варианте реализации любого соединения, описанного в настоящем документе, оба  $L^E$  и  $L^W$  представляют собой  $-O-$ . В одном варианте реализации любого соединения, описанного в настоящем документе, оба  $L^E$  и  $L^W$  представляют собой  $-Q-O-CH_2-Ar-$ .  
30 В одном варианте реализации любого соединения, описанного в настоящем документе, каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^E$  и  $Q^W$  представляет собой моноцикл, при условии что по меньшей мере два представляют собой гетероарил, и ни один из  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом. В одном варианте реализации любого соединения, описанного в настоящем документе, по меньшей мере один L  
35



В одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из Примера 267, 180, 181, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419 и 420, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из Примера 191, 198, 197, 193, 189, 196, 192, 195, 190, 20, 194, 186, 188, 72, 187, 25 и 285, или его фармацевтически приемлемая соль.

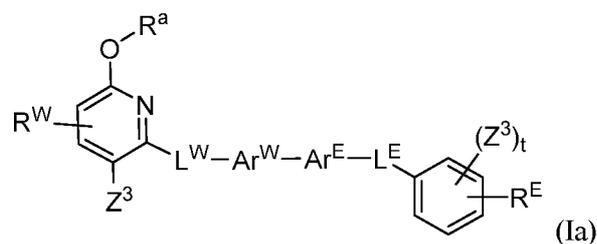
В одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из Примера 287, 102, 103, 27, 251 и 107, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из Примера 239 и 238, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из Примера 97, 44, 98, 50, 51, 45, 99, 169, 100, 89, 274, 422, 24, 176, 65, 171, 26, 52, 156 и 263, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из Примера 423, 29, 113, 34, 240, 6, 7, 66, 16 и 19, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Ia):



где

каждый  $\text{Z}^3$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $\text{R}^N$ ;

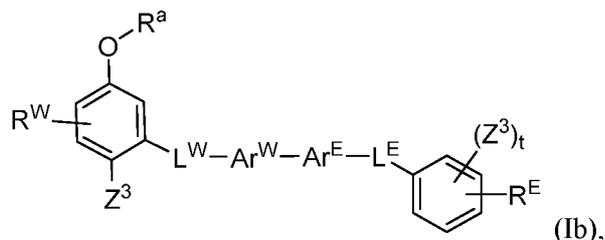
где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона; и

t равен 0, 1 или 2; и

каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $L^E$ ,  $L^W$ ,  $R^N$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации формулы (Ia),  $L^E$  не является  $-CH_2O-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$  и  $-C(O)NH-$ . В одном варианте реализации формулы (Ia), ни один из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^E$ ,  $Q^W$ ,  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Ib):



где

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

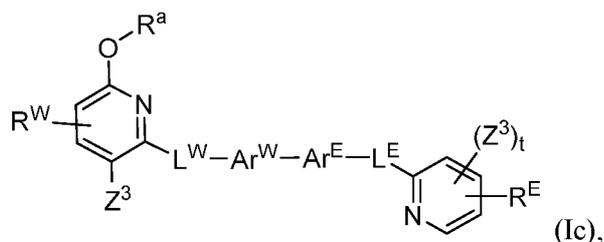
где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона; и

t равен 0, 1 или 2; и

каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $L^E$ ,  $L^W$ ,  $R^N$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации формулы (Ib),  $L^W$  и  $L^E$  не являются  $-CH_2O-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$  и  $-C(O)NH-$ . В одном варианте реализации формулы (Ib),  $L^E$  не является  $-CH_2O-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$  и  $-C(O)NH-$ . В одном варианте реализации формулы (Ib),  $L^W$  не является  $-CH_2O-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$  и  $-C(O)NH-$ . В одном варианте реализации формулы (Ib), ни один из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^E$ ,  $Q^W$ ,  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Ic):



где

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

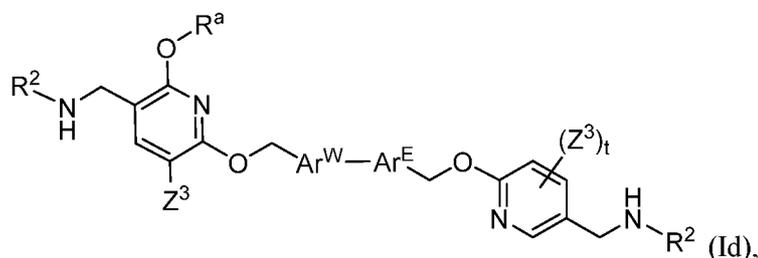
где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона; и

$t$  равен 0, 1 или 2; и

каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $L^E$ ,  $L^W$ ,  $R^N$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации формулы (Ic), ни один из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^E$ ,  $Q^W$ ,  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Id):



где

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$

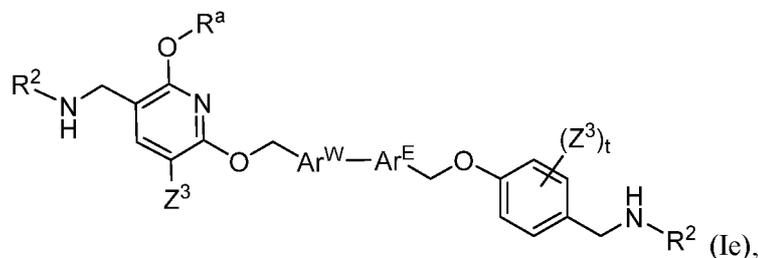
алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

t равен 0, 1 или 2; и

каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^2$ ,  $R^N$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Ie):



15 где

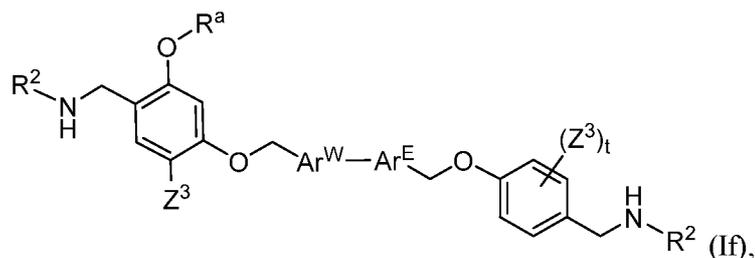
каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

t равен 0, 1 или 2; и

30 каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^2$ ,  $R^N$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (If):



где

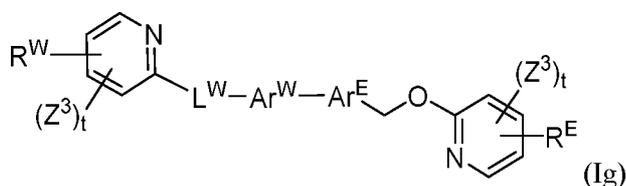
каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

t равен 0, 1 или 2; и

каждый из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^2$ ,  $R^N$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Ig):



где

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

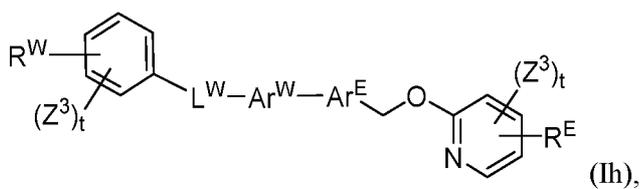
где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

каждый t независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый из L<sup>W</sup>, Ar<sup>E</sup>, Ar<sup>W</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>W</sup>, R<sup>N</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации формулы (Ig), ни один из Ar<sup>E</sup>, Ar<sup>W</sup>, R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Ih):



где

каждый Z<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R<sup>N</sup>;

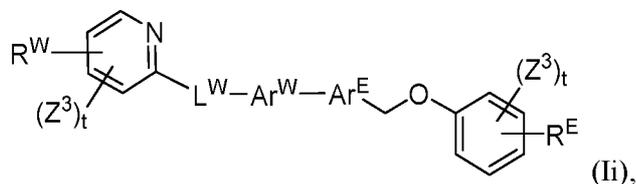
где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

каждый t независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый из L<sup>W</sup>, Ar<sup>E</sup>, Ar<sup>W</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>W</sup>, R<sup>N</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации формулы (Ig), ни один из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Ii):



5

где

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ ;

10

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

15

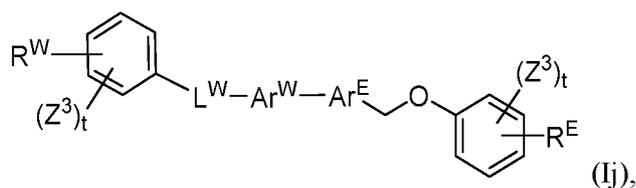
20 каждый  $t$  независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый из  $L^W$ ,  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $R^N$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации формулы (Ii),  $L^W$  представляет собой связь,  $-O-$ , или  $-CH_2O-$ , где  $O$  связан с пиридиновым кольцом и  $-CH_2-$  связан с  $Ar^W$ . В одном варианте реализации формулы (Ii), ни один из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

25

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Ij):



где

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

каждый  $t$  независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый из  $L^W$ ,  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $R^N$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации формулы (Ij),  $L^W$  представляет собой связь,  $-O-$ , или  $-CH_2O-$ , где  $O$  связан с пиридиновым кольцом и  $-CH_2-$  связан с  $Ar^W$ . В одном варианте реализации формулы (Ij), ни один из  $Ar^E$ ,  $Ar^W$ ,  $R^E$  и  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

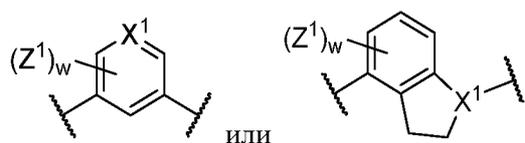
В одном варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$  независимо представляет собой



В одном варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$  независимо представляет собой

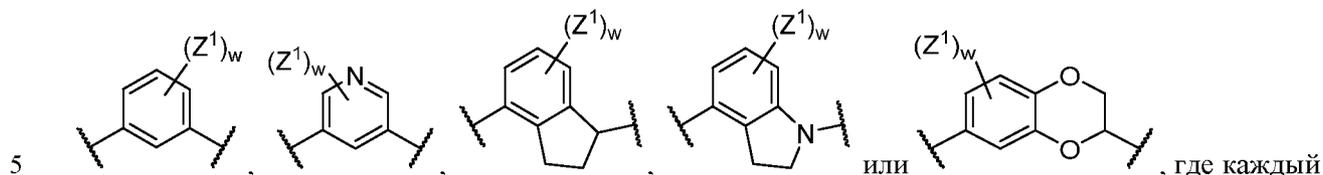


В одном варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$  независимо представляет собой

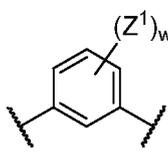


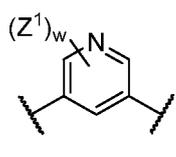
, где каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил; и  $w$  равен 0, 1 или 2.

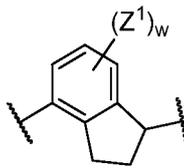
В одном варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$  независимо представляет собой

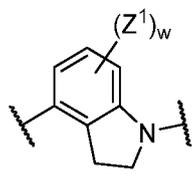


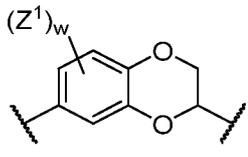
$Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил, и  $u$  равен 0, 1 или 2. В одном варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$

представляет собой , где каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил, и  $w$  равен 0, 1 или 2. В одном

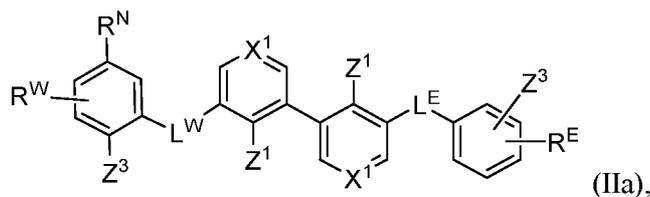
10 варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$  представляет собой , где каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил, и  $w$  равен 0, 1 или 2. В одном варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$

представляет собой , где каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил, и  $w$  равен 0, 1 или 2. В одном

15 варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$  представляет собой , где каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил, и  $w$  равен 0, 1 или 2. В одном варианте реализации, каждый  $Ar^W$  и  $Ar^E$

представляет собой , где каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил, и  $w$  равен 0, 1 или 2.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IIa):



где

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

5 каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$

10 алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

20  $R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

25 где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

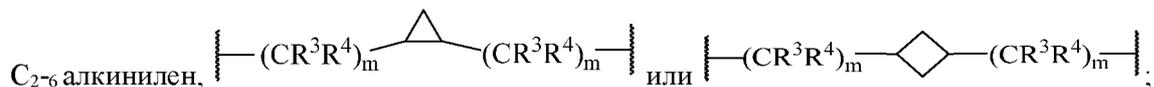
$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OC}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и

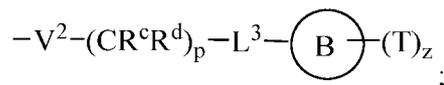
где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $\text{OR}^a$ , галогеном, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $\text{L}^E$  и  $\text{L}^W$  независимо представляет собой связь,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ ,  $\text{C}_{2-6}$  алкенилен,



каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $\text{R}^E$  и  $\text{R}^W$  независимо представляет собой  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ,  $-\text{SC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{O}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^b\text{R}^c\text{R}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{O}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{O}[\text{NR}^a\text{R}^b][\text{NR}^c\text{R}^d]$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b(\text{OR}^a)$  или



где:

$\text{V}^2$  независимо представляет собой связь,  $\text{O}$ ,  $\text{NR}^a$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  или  $\text{NR}^a\text{SO}_2$ ;

$\text{L}^3$  независимо представляет собой связь,  $\text{O}$ ,  $\text{NR}^a$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  или  $\text{NR}^a\text{SO}_2$ ;

кольцо  $\text{B}$  представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллил;

$\text{T}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^c$  или  $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ;

$p$  независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$q$  независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$u$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

$R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклил, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

5 R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклил, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

10 R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4

группами, независимо выбранными из -OR<sup>f</sup>, -CN, галогена, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>f</sup>, -

15 C(O)OR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> и -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup>;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

20 R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

25 R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

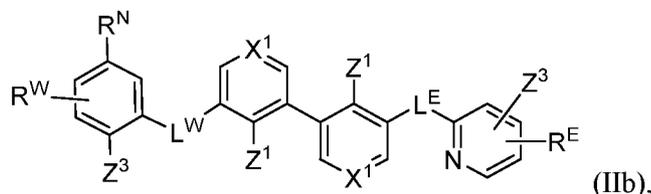
30 R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IIa), когда один из L<sup>E</sup> или L<sup>W</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=CH- или -C(O)NH-; тогда другой из L<sup>E</sup> и L<sup>W</sup> представляет собой связь, -O-, или -O-CH<sub>2</sub>-, где кислород связан с кольцом Q и -CH<sub>2</sub>- связан с кольцом Ag. В одном варианте реализации формулы (IIa) оба L<sup>E</sup> и L<sup>W</sup> представляют собой -O-CH<sub>2</sub>-, где кислород связан с

35

кольцом Q и  $-\text{CH}_2-$  связан с кольцом Ag. В одном варианте реализации формулы (IIa), один или оба из  $L^E$  или  $L^W$  представляет собой связь или  $-\text{O}-$ . В одном варианте реализации формулы (IIa), один или оба из  $X^1$  представляет собой N. В одном варианте реализации формулы (IIa), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IIb):



где

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкил или  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкил;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{2-6}$

алкинил,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $\text{R}^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$\text{R}^N$  независимо представляет собой  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$

алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ ,  $-\text{SC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$  или  $\text{L}^1-\text{V}-\text{L}^2-\text{A}$ ;

где:  $\text{L}^1$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO или  $\text{SO}_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила и  $\text{C}_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

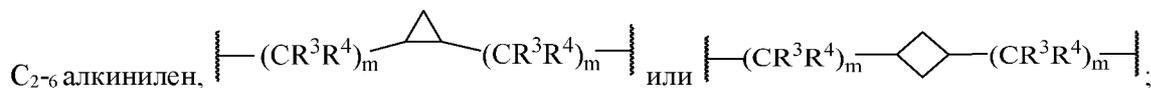
$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

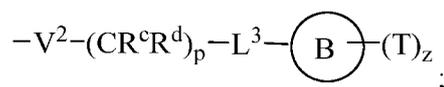
где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,



каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

5 q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

и равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>

10 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца В и Т содержит атом азота;

15 R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

20 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

25 R<sup>2</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> и -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

30 где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

$R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

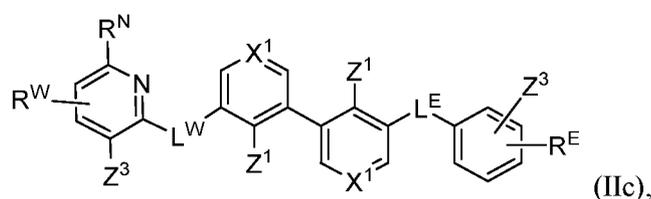
$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

и

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IIb),  $L^W$  не является  $-CH_2O-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$  и  $-C(O)NH-$ . В одном варианте реализации формулы (IIb),  $L^E$  представляет собой  $-O-CH_2-$ , где кислород связан с группой Q и  $-CH_2-$  связан с группой Ar. В одном варианте реализации формулы (IIb),  $L^E$  представляет собой связь. В одном варианте реализации формулы (IIb), один или оба из  $L^E$  или  $L^W$  представляет собой связь или  $-O-$ . В одном варианте реализации формулы (IIb), один или оба из  $X^1$  представляет собой N. В одном варианте реализации формулы (IIb), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IIIc):



где

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

5  $V$  независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или  
10 гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа  
необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$   
20 или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,

$C_{2-6}$  алкинилен,  $\text{---}(CR^3R^4)_m\text{---}$    $\text{---}(CR^3R^4)_m\text{---}$  или  $\text{---}(CR^3R^4)_m\text{---}$    $\text{---}(CR^3R^4)_m\text{---}$ ;

25 каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  
30  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  
 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или

$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}-\text{---}(T)_z$ ;

где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

5  $L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $CH_2)_qC(O)R^e$ ;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

10 u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

15  $R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

25 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил независимо замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

30  $R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил независимо замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$

алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
-C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
-C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1,  
5 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и  
необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>  
циклоалкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -  
C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -  
NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>  
10 и C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил,  
гетероарил, гетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклил, -C<sub>2-6</sub>  
алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил,  
15 гетероарил, гетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклил, -C<sub>2-6</sub>  
алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
-C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
20 -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца,  
представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4  
группами, независимо выбранными из -OR<sup>f</sup>, -CN, галогена, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub>  
галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>f</sup>, -  
25 C(O)OR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  
-C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> и -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup>;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила,  
гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub>  
алкилгетероциклила;

R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
30 -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

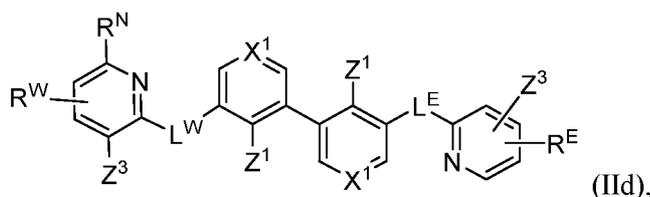
R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила,  
гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>-  
8циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub>  
35 алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; и

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IIc),  $L^E$  не является  $-CH_2O-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$  и  $-C(O)NH-$ . В одном варианте реализации формулы (IIc),  $L^W$  представляет собой  $-O-CH_2-$ , где кислород связан с кольцом Q и  $-CH_2-$  связан с кольцом Ag. В одном варианте реализации формулы (IIc), один или оба из  $L^E$  или  $L^W$  представляет собой связь или  $-O-$ . В конкретных вариантах реализации формулы (IIc), один или оба из  $X^1$  представляет собой N. В конкретных вариантах реализации формулы (IIc), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IId):



15

где

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

30

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,

$-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)OR^1$ ,

$-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

5 где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

10 кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$ алкенила,  $-C_{2-6}$

15 алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

20 где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,

25  $C_{2-6}$  алкинилен,  $\text{---}(CR^3R^4)_m\text{---}$    $\text{---}(CR^3R^4)_m\text{---}$  или  $\text{---}(CR^3R^4)_m\text{---}$    $\text{---}(CR^3R^4)_m\text{---}$ ;

каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,

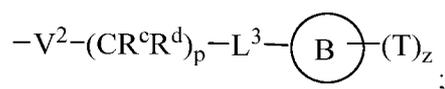
$-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,

$-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$

30  $6$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,

$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,

$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

5  $L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

10 p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$

15 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца B и T содержит атом азота;

20  $R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

25 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

30

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$   
алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$   
алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  
5  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  
 $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1,  
2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и  
необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$   
10 циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  
 $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  
 $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$   
и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил,  
15 гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$   
алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил,  
гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  арилалкил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$   
алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

20  $R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца,  
25 представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4  
группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$   
галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^f$ ,  
 $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  
 $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

30  $R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила,  
гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$   
алкилгетероциклила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

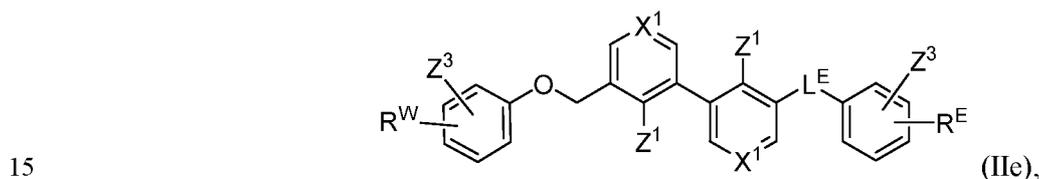
5  $R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; и

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

10 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (II<sub>d</sub>), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (II<sub>e</sub>):



где

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил;

20 каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ ;

25 где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная

30 гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

5  $V$  независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или  
10 гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

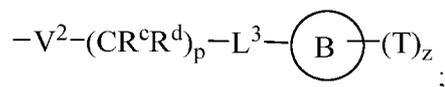
где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа  
необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$   
20 или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^E$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,  $C_{2-6}$  алкинилен,



25 каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  
30  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

и равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

$R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила,

гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила,

гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$

алкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

- 5 или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

- 15 R<sup>4</sup> независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

- 20 R<sup>b</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>f</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>f</sup>,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>f</sup>,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

- 25  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>f</sup>,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>f</sup>,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

- 30 R<sup>d</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-</sub>

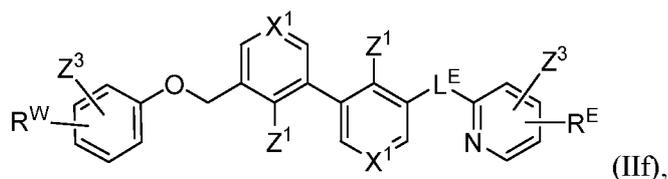
8циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IIe), L<sup>E</sup> представляет собой связь, -O- или -O-CH<sub>2</sub>- , где кислород связан с кольцом Q и CH<sub>2</sub> связан с кольцом Ar. В одном варианте реализации формулы (IIe), один или более X<sup>1</sup> представляет собой N. В одном варианте реализации формулы (IIe), ни один из R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IIf):



где

каждый X<sup>1</sup> независимо представляет собой N или CH;

каждый Z<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил или -C<sub>3-8</sub> циклоалкил;

каждый Z<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R<sup>N</sup>;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

5  $V$  независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или  
10 гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

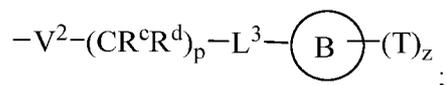
где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа  
необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$   
20 или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^E$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,  $C_{2-6}$  алкинилен,



25 каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

5  $L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

10 q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

и равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$

15 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

20  $R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

25 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

30  $R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$

алкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

- 5 или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

- 15 R<sup>4</sup> независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

- 20 R<sup>b</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>f</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>f</sup>,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>f</sup>,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

- 25  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>f</sup>,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>f</sup>,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

- 30 R<sup>d</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-</sub>

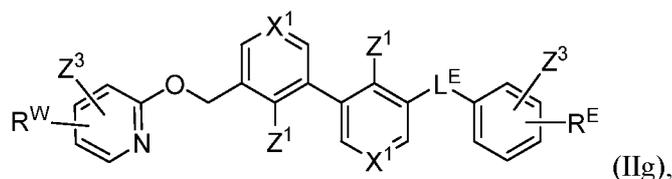
8циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (II<sup>f</sup>), L<sup>E</sup> представляет собой связь, -O- или -O-CH<sub>2</sub>-, где кислород связан с кольцом Q и CH<sub>2</sub> связан с кольцом Ar. В одном варианте реализации формулы (II<sup>f</sup>), один или оба из X<sup>1</sup> представляет собой N. В одном варианте реализации формулы (II<sup>f</sup>), ни один из R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (II<sup>g</sup>):



где

каждый X<sup>1</sup> независимо представляет собой N или CH;

каждый Z<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил или -C<sub>3-8</sub> циклоалкил;

каждый Z<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R<sup>N</sup>;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

5  $V$  независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или  
10 гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

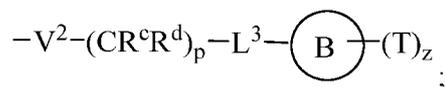
где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа  
необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$   
20 или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^E$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,  $C_{2-6}$  алкинилен,



25 каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

$R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила,

гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$

алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила,

гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$

алкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

5 или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

15 R<sup>4</sup> независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

20 R<sup>b</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>f</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>f</sup>,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>f</sup>,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

30 R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

R<sup>d</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

35 R<sup>e</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-</sub>

8 циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

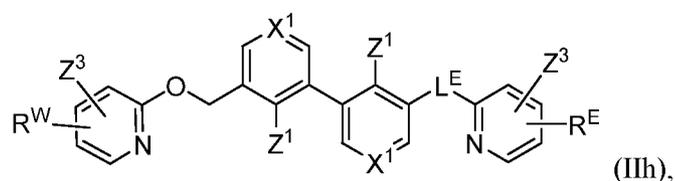
R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

5 и

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IIg), ни один из R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup> не является  
10 необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IIh):



где

15 каждый X<sup>1</sup> независимо представляет собой N или CH;

каждый Z<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил или -C<sub>3-8</sub> циклоалкил;

каждый Z<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R<sup>N</sup>;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами,  
25 независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или  
30 сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

5  $V$  независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или  
10 гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

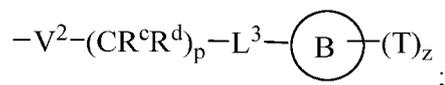
где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа  
необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$   
20 или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^E$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,  $C_{2-6}$  алкинилен,



25 каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  
30  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

5  $L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

10 q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

и равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$

15 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

20  $R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

25 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

30  $R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$

алкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

- 5 или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

- 15 R<sup>4</sup> независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

- 20 R<sup>b</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>f</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>f</sup>,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>f</sup>,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

- 25 R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

R<sup>d</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-</sub>

8 циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

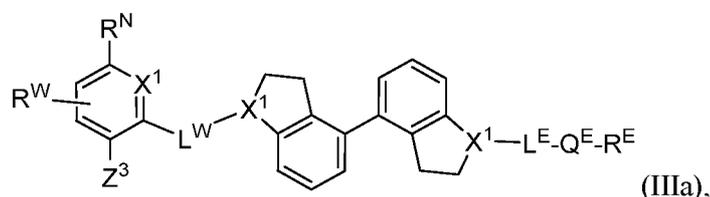
R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IIg), ни один из R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации формул (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), L<sup>E</sup> представляет собой -O-CH<sub>2</sub>-, где кислород связан с кольцом Q и -CH<sub>2</sub>- связан с кольцом Ar. В одном варианте реализации формул (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), L<sup>E</sup> представляет собой связь. В одном варианте реализации формул (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), L<sup>E</sup> представляет собой -O-CH<sub>2</sub>-, ни один из R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IIIa):



где

каждый X<sup>1</sup> независимо представляет собой N или CH;

Z<sup>3</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R<sup>N</sup>;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с

образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

5 алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

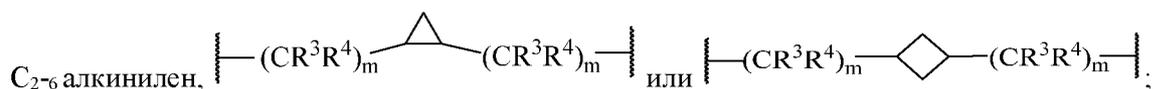
10  $L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$ алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

20 где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,



где каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$Q^E$  представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл; и

30 где каждый арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-$

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $\text{R}^N$ ; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$\text{R}^N$  независимо представляет собой  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$

алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ ,  $-\text{SC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$  или  $\text{L}^1-\text{V}-\text{L}^2-\text{A}$ ;

где:  $\text{L}^1$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO или  $\text{SO}_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила и  $\text{C}_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $\text{OR}^a$ , галогеном, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкилом;

$\text{L}^2$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO или  $\text{SO}_2$ ;

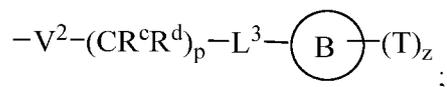
кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OC}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $\text{OR}^a$ , галогеном, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $\text{R}^E$  и  $\text{R}^W$  независимо представляет собой  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ,  $-\text{SC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$

6 алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>),  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или



5 где:

V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

10 кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил; T независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

15 z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOH, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

20

при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца B и T содержит атом азота;

R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

25

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил независимо замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

30

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> и  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

5 где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

10 или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и  
необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup>,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  $-SO_2NR^aR^b$   
15 и  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

20  $R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>a</sup> или  $-C_{2-6}$  алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

$R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

25  $R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкилOR<sup>f</sup>,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)R<sup>f</sup>,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)OR<sup>f</sup>,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

30

$R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

35

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

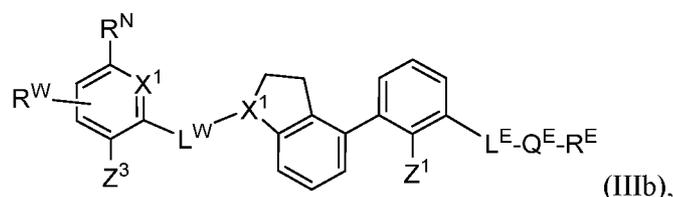
$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

и

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IIIa), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединения представлено формулой (IIIb):



где

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

$Z^1$  представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил;

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

$Z^3$  представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,

$C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

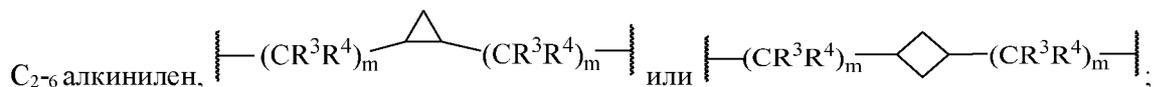
$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$ алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-6}$ алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,



где каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$Q^E$  представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый арил, гетероарил или гетероциклil обязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $R^N$ ; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа обязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил обязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

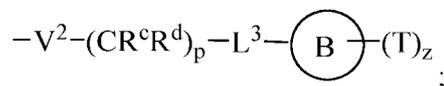
$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклil;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклil обязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа обязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>  
 алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>),  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или



где:

10 V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

15 T независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

20 где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>  
 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,  
 состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub>  
 цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 циклоалкила;

25 при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца B и T содержит атом азота;

R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила,  
 гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -  
 C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 циклоалкила;

30 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл  
 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>  
 алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>  
 алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ ;

$\text{R}^2$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  и  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$  и  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ ;

или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ;

$\text{R}^3$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

$\text{R}^4$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

$\text{R}^{\text{a}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$\text{R}^{\text{b}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $\text{R}^{\text{a}}$  и  $\text{R}^{\text{b}}$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{g}}$  и  $-\text{NR}^{\text{f}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$ ;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

5 R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

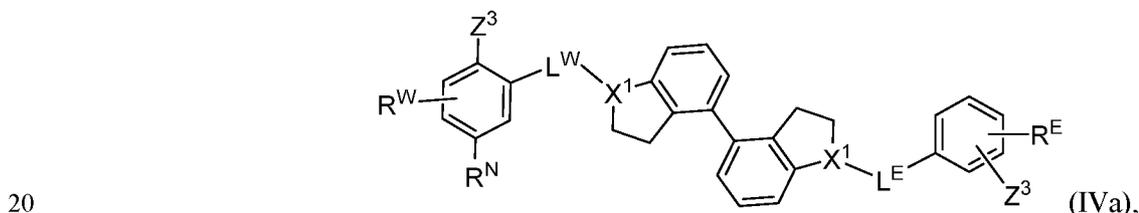
10 R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

15 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IIIb), ни один из Q<sup>E</sup>, R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IVa):



где

каждый X<sup>1</sup> независимо представляет собой N или CH;

каждый Z<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил или -C<sub>3-8</sub> циклоалкил;

25 каждый Z<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R<sup>N</sup>;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где: L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом.

каждый L<sup>E</sup> и L<sup>W</sup> независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -

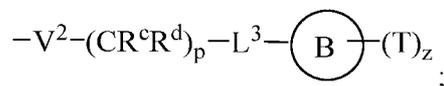
(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>O(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>S(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -

(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>C(O)(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>C(O)(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, C<sub>2-6</sub> алкенилен,

C<sub>2-6</sub> алкинилен,  $\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}\triangle\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}$  или  $\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}\diamond\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}$ ;

каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -  
 C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>  
 алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>),  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или



где:

10 V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

15 T независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

20 где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>  
 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,  
 состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub>  
 цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 циклоалкила;

25 при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца B и T содержит атом азота;

R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила,  
 гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -  
 C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и  
 -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

30 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл  
 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>  
 алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>  
 алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ ;

$\text{R}^2$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  и  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$  и  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ ;

или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ;

$\text{R}^3$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

$\text{R}^4$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

$\text{R}^{\text{a}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$\text{R}^{\text{b}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $\text{R}^{\text{a}}$  и  $\text{R}^{\text{b}}$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{g}}$  и  $-\text{NR}^{\text{f}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$ ;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

5 R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

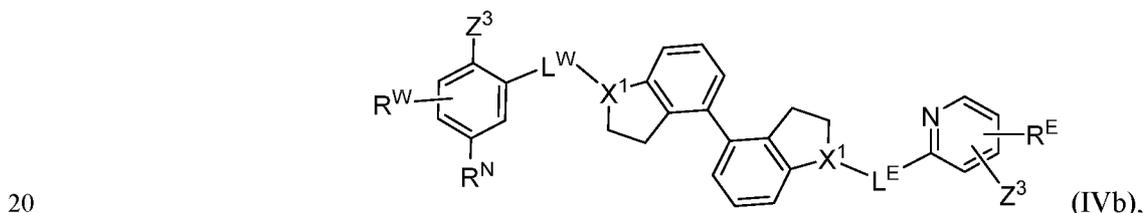
10 R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

15 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IVa), ни один из R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IVb):



где

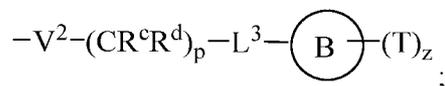
каждый X<sup>1</sup> независимо представляет собой N или CH;

каждый Z<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил или -C<sub>3-8</sub> циклоалкил;

25 каждый Z<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R<sup>N</sup>;



каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>  
 алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>),  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или



где:

10 V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклл;

15 T независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

20 где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклл в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>  
 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,  
 состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub>  
 цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 циклоалкила;

25 при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца B и T содержит атом азота;

R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила,  
 гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -  
 C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 циклоалкила;

30 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклл  
 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>  
 алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>  
 алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ ;

$\text{R}^2$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  и  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$  и  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ ;

или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ;

$\text{R}^3$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

$\text{R}^4$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

$\text{R}^{\text{a}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$\text{R}^{\text{b}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $\text{R}^{\text{a}}$  и  $\text{R}^{\text{b}}$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{g}}$  и  $-\text{NR}^{\text{f}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$ ;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

5 R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

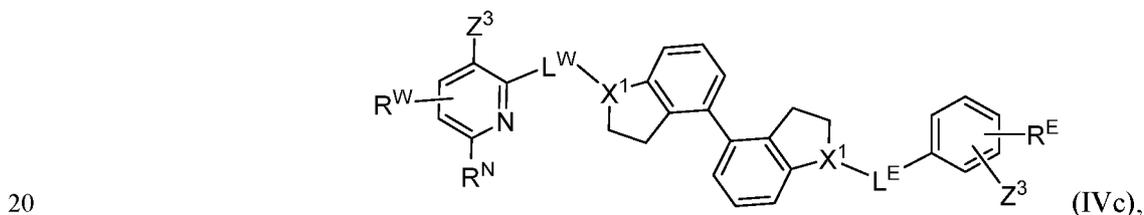
10 R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

15 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IVb), ни один из R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IVc):



где

каждый X<sup>1</sup> независимо представляет собой N или CH;

каждый Z<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил или -C<sub>3-8</sub> циклоалкил;

25 каждый Z<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R<sup>N</sup>;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где: L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом.

каждый L<sup>E</sup> и L<sup>W</sup> независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -

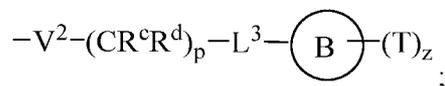
(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>O(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>S(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -

(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>C(O)(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>C(O)(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, C<sub>2-6</sub> алкенилен,

C<sub>2-6</sub> алкинилен,  $\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}\triangle\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}$  или  $\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}\diamond\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}$ ;

каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>  
 алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>),  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или



где:

V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; T  
 независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>  
 20 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,  
 состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub>  
 цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца B и T содержит атом азота;

R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила,  
 гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -  
 C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл  
 30 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>  
 алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>  
 алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
 -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -

$C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$   
алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила, -

5  $C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$   
алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$   
алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  
10  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  
 $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1,

2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и

необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$

15 циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$   
и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил,

20 гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$   
алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил,

гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$   
алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

25  $R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца,

30 представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4

группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$   
галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  
 $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

$R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

5  $R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

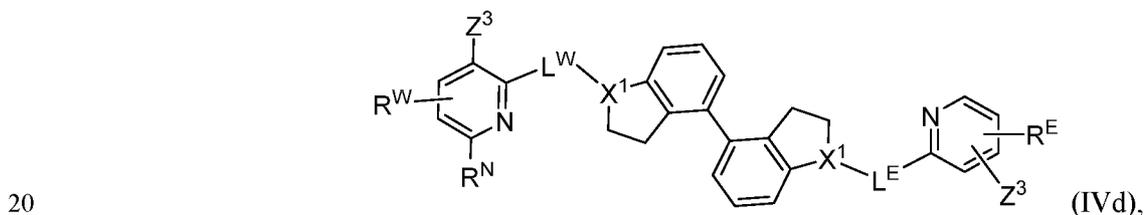
10  $R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; и

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

15 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IVc), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (IVd):



где

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил или  $-C_{3-8}$  циклоалкил;

25 каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где: L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом,

каждый L<sup>E</sup> и L<sup>W</sup> независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -

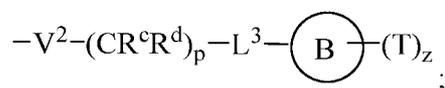
(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>O(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>S(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -

(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>C(O)(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>3</sup>C(O)(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-, C<sub>2-6</sub> алкенилен,

C<sub>2-6</sub> алкинилен,  $\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}\triangle\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}$  или  $\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}\diamond\text{---}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{---}$ ;

каждый m независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>  
 алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>),  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или



где:

10 V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

15 T независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

20 где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>  
 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,  
 состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub>  
 цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>  
 циклоалкила;

25 при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца B и T содержит атом азота;

R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила,  
 гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -  
 C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и  
 -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

30 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл  
 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>  
 алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub>  
 алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ ;

$\text{R}^2$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  и  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$  и  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ ;

или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ;

$\text{R}^3$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

$\text{R}^4$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ ;

$\text{R}^{\text{a}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$\text{R}^{\text{b}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $\text{R}^{\text{a}}$  и  $\text{R}^{\text{b}}$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{f}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{g}}$  и  $-\text{NR}^{\text{f}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$ ;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

5 R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

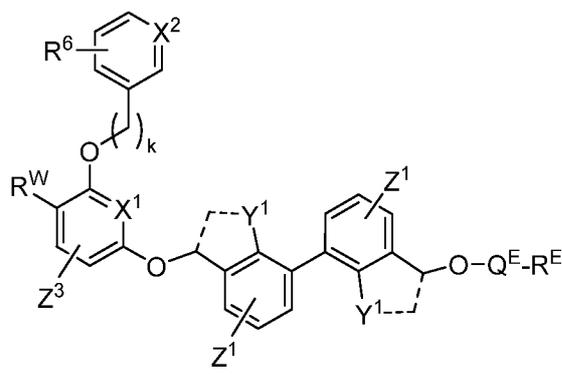
10 R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

15 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (IVd), ни один из R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup> не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Va):



20

где

пунктирные линии необязательно представляют собой одинарную связь или отсутствуют, таким образом, что когда указанные пунктирные линии отсутствуют, каждый Y<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -OR<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил и -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил;

25

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена и циано;

или пунктирные линии представляют собой одинарные связи и  $Y^1$  представляет собой  $CH_2$ , таким образом, что они образуют конденсированное 5-членное кольцо;

$k$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

5  $X^2$  представляет собой N или CH;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил,

$-C_{2-6}$ алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил;

10 где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$

15 алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

25  $R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2$  —  $\textcircled{A}$  ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

30 где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо А независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OC}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $\text{OR}^a$ , галогеном, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкилом,

$\text{R}^b$  представляет собой  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галоген, циано,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $-\text{OC}_{1-6}$  галогеналкил,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкил и  $\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил;

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $\text{OR}^a$ , галогеном, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкилом;

$\text{Q}^E$  представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл; и

где каждый арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла и  $\text{R}^N$ ; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

5  $V$  независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

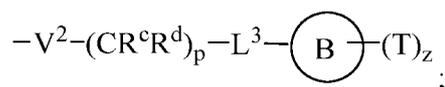
$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; 10

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

15 где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



где:

30  $V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил; Т независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

р независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

5 u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R<sup>E</sup> или R<sup>W</sup>

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

10

при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца В и Т содержит атом азота;

R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

15

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил независимо замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

20

R<sup>2</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> и -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

25

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил независимо замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

30

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>

35

циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

5  $R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикл,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикл,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

10  $R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикла;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикла;

15 или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

20  $R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикла;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикла;

$R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероцикла,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

30  $R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикла;

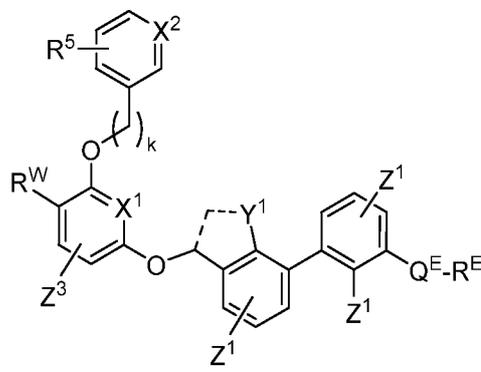
и

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероцикла;

35 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В одном варианте реализации формулы (Va), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации соединение представлено формулой (Vb):



5

где

пунктирные линии необязательно представляют собой одинарную связь или отсутствуют,  $Y^1$  представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил;

10

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

или пунктирные линии представляют собой одинарные связи и  $Y^1$  представляет собой  $CH_2$ , таким образом, что они образуют конденсированное 5-членное кольцо;

15  $k$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый  $X^1$  независимо представляет собой N или CH;

$X^2$  представляет собой N или CH;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил;

20

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ;

25

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1 - V - L^2 - \textcircled{A}$ ;

где: L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом,

R<sup>6</sup> представляет собой -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галоген, циано, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>2-6</sub> алкинил, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкил;

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

Q<sup>E</sup> представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл; и

где каждый арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и R<sup>N</sup>; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная, -C<sub>3-8</sub> циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1 - V - L^2 - \textcircled{A}$ ;

где: L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа  
необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$   
или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  
5  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-$   
 $C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$   
алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  
 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  
 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$  или



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$   
или  $NR^aSO_2$ ;

15  $L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1R^2$   
или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  
 $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

20 q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл в  $R^E$  или  $R^W$

25 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,  
состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$   
6 цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилOH,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$   
циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца B и T содержит атом азота;

30  $R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила,  
гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-$   
 $C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  
 $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$   
алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$   
алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  
5  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-$   
 $C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$   
алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

$R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила,  
гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-$   
10  $C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил  
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$   
алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$   
алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  
15  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  
 $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1,  
2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и  
необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$   
20 циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-$   
 $C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-$   
 $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$   
и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил,  
25 гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$   
алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил,  
гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$   
алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

30  $R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  
 $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца,  
35 представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4

группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$

6 галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

5  $R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

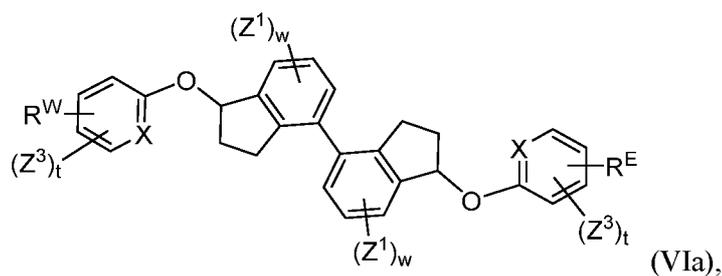
10  $R^e$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

15  $R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; и

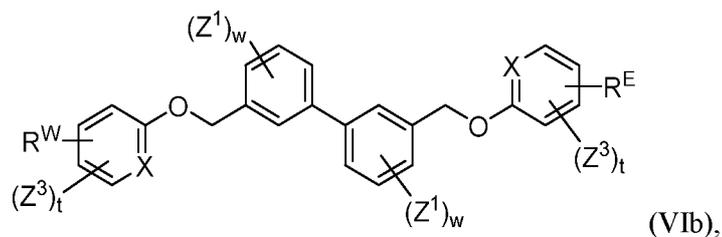
$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

20 В одном варианте реализации формулы (Vb), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIa):

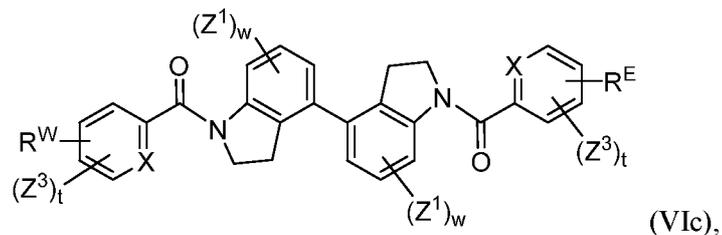


25 где  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $Z^1$  и  $Z^3$  определены в настоящем описании, каждый w независимо равен 0, 1 или 2, каждый t независимо равен 0, 1 или 2; и каждый X независимо представляет собой  $CZ^3$ , CH или N. В одном варианте реализации, предложено соединение формулы (VIb):



где  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $Z^1$  и  $Z^3$  определены в настоящем описании, каждый  $w$  независимо равен 0, 1 или 2, каждый  $t$  независимо равен 0, 1 или 2; и каждый  $X$  независимо представляет собой  $CZ^3$ ,  $CH$  или  $N$ .

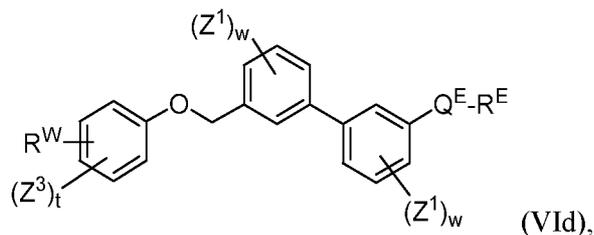
В одном варианте реализации, предложено соединение формулы (VIc):



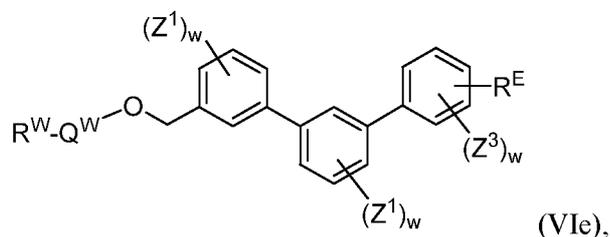
5

где  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $Z^1$  и  $Z^3$  определены в настоящем описании, каждый  $w$  независимо равен 0, 1 или 2, каждый  $t$  независимо равен 0, 1 или 2; и каждый  $X$  независимо представляет собой  $CZ^3$ ,  $CH$  или  $N$ .

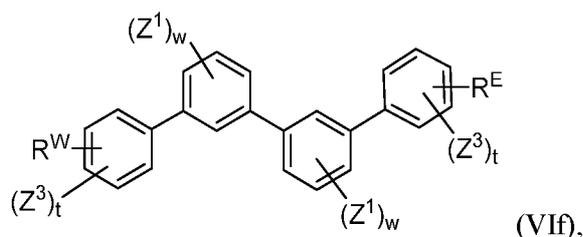
В одном варианте реализации, предложено соединение формулы (VIId):



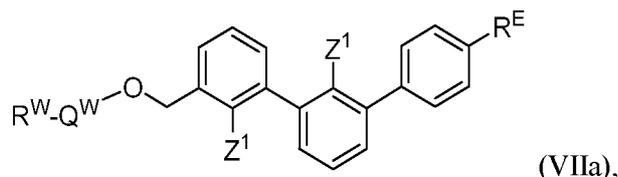
10 где  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $Z^1$  и  $Z^3$  определены в настоящем описании, каждый  $w$  независимо равен 0, 1 или 2, каждый  $t$  независимо равен 0, 1 или 2, и  $Q^E$  представляет собой гетероарил. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIe):



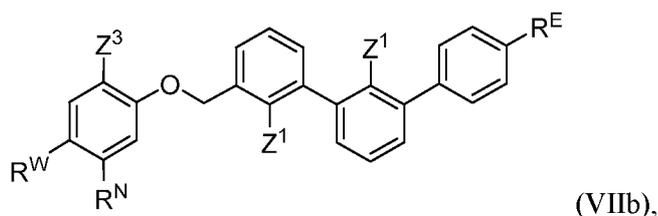
15 где  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $Z^1$  и  $Z^3$  определены в настоящем описании, каждый  $w$  независимо равен 0, 1 или 2, каждый  $t$  независимо равен 0, 1 или 2. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIf):



где  $R^E$ ,  $R^W$ ,  $Z^1$  и  $Z^3$  определены в настоящем описании, каждый  $w$  независимо равен 0, 1 или 2, каждый  $t$  независимо равен 0, 1 или 2. В одном варианте реализации, предложено соединение формулы (VIIa):



где  $R^W$ ,  $Q^W$ ,  $Z^1$  и  $R^E$  определены в настоящем описании. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIb):



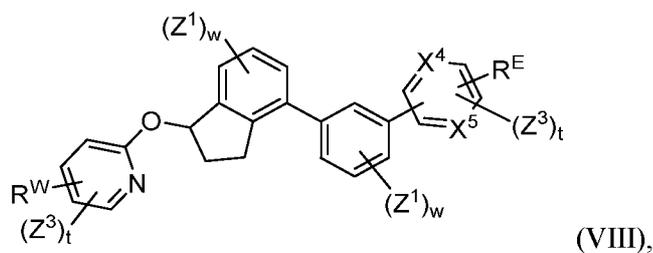
где  $R^W$ ,  $R^N$ ,  $Z^1$  и  $R^E$  определены в настоящем описании.

10 В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIa)-(VI f) или формул (VIIa)-(VIIb), каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген. В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIa)-(VI f) или формул (VIIa)-(VIIb), каждый  $Z^3$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси.

15 В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIa)-(VI f) или формул (VIIa)-(VIIb), каждый  $Z^1$  представляет собой хлор. В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIa)-(VI f) или формул (VIIa)-(VIIb), каждый  $Z^3$  представляет собой метокси.

20 В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIa)-(VI f) или формул (VIIa)-(VIIb), ни один из  $R^E$  или  $R^W$  не является необязательно замещенным конденсированным 5,6-ароматическим или 5,6-гетероароматическим кольцом, напрямую связанным с кольцом Q посредством ковалентной связи.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIII):



где:

каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой N, CH или  $CZ^3$ ;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил или  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил; и

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый w независимо равен 0, 1 или 2;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-O-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2$  —  $\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

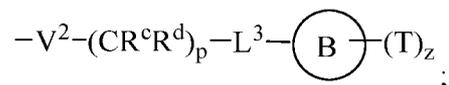
кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

5 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкила,  $NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

каждый t независимо равен 0, 1 или 2;

15 каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-S-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  
20  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$  или



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1$  или  $NR^aSO_2$ ;

25  $L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $NR^aC(O)$ ,  $SO_2NR^1$  или  $NR^aSO_2$ ;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

30 p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$  необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, галогена, циано, оксо, OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилОН, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, кольца В и Т содержит атом азота;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> и -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклил, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

- 5 R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;
- или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>f</sup>, -CN, галогена, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>f</sup>, -
- 10 C(O)OR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> и -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

- 15 каждый R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

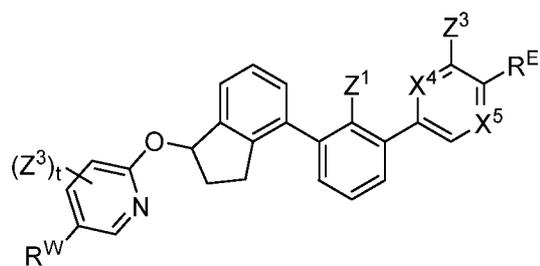
- каждый R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -O-арила, -O-гетероарила, -O-гетероциклила, -
- 20 C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

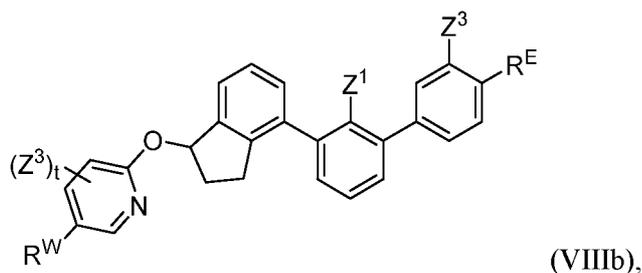
- 25 каждый R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

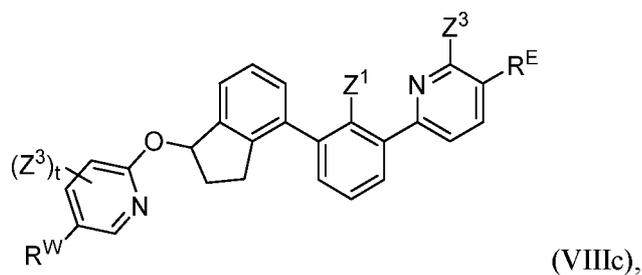
- 30 В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIIa):



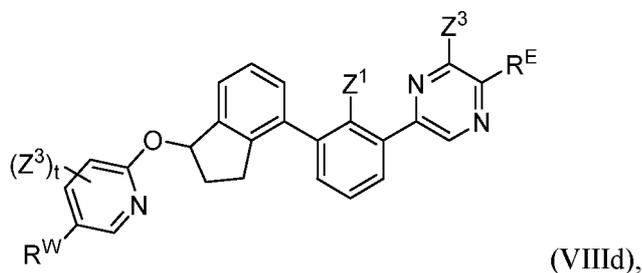
где  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $t$ ,  $R^W$  и  $R^E$  такие, как определено в настоящем документе. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIIb):



5 где  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $t$ ,  $R^W$  и  $R^E$  такие, как определено в настоящем документе. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIIc):



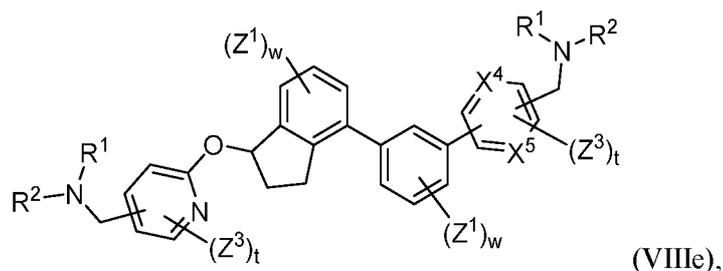
где  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $t$ ,  $R^W$  и  $R^E$  такие, как определено в настоящем документе. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIId):



10

где  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $t$ ,  $R^W$  и  $R^E$  такие, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIIe):



где:

каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой N, CH или  $CZ^3$ ;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-CN$  или  $-C_{1-6}$  алкил;

5 каждый  $w$  независимо равен 0, 1 или 2;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$

алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил,

10 гетероцикл и  $R^N$ ; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-O-C_{1-6}$ цианоалкила,  $C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где

15

указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-O-C_{1-6}$

20

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-S-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

25

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллil необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $\text{OR}^a$ , галогеном, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкилом;

каждый t независимо равен 0, 1 или 2;

каждый  $\text{R}^1$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллil необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ;

каждый  $\text{R}^2$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  и  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллil необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$  и  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ;

или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,

$\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$   
и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

каждый  $\text{R}^3$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-\text{C}_{2-6}$   
5 алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

каждый  $\text{R}^a$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

каждый  $\text{R}^b$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^g$  и  $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ ;

каждый  $\text{R}^c$  независимо выбран из H, OH,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

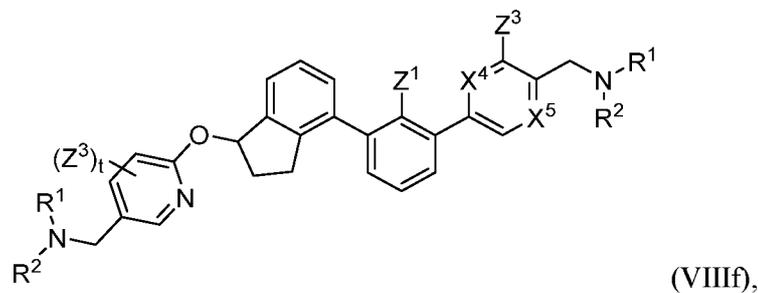
$\text{R}^d$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

каждый  $\text{R}^f$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила; и

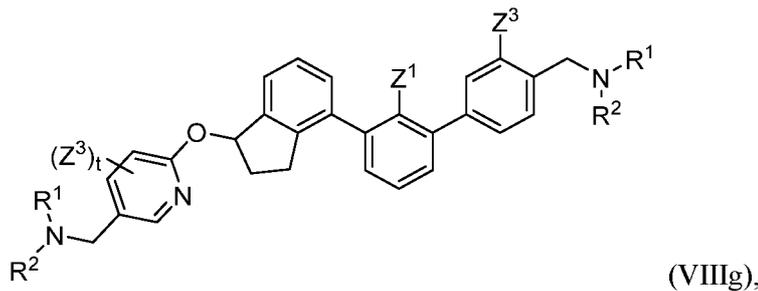
каждый  $\text{R}^g$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

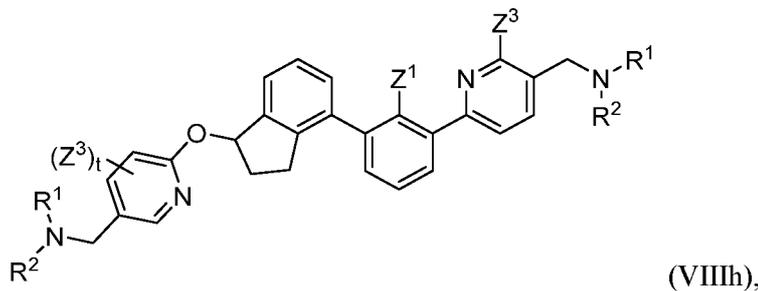
В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIIf):



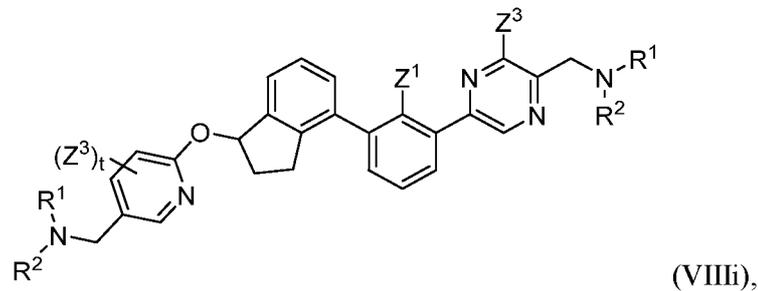
где  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $t$ ,  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено в настоящем документе. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIIg):



5 где  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $t$ ,  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено в настоящем документе. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIIh):



где  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $t$ ,  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено в настоящем документе. В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIIIi):



10

где  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $t$ ,  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIII)-(VIIIi), каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген. В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIII)-(VIIIi), каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкокси.

В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIII)-(VIIIi), каждый  $Z^1$  независимо представляет собой хлор. В конкретных вариантах реализации любой из формул (VIII)-(VIIIi), каждый  $Z^3$  независимо представляет собой хлор или метокси.

В одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из Примеров 637-803.

5 В конкретных вариантах реализации предложенное в настоящем документе соединение имеет молекулярную массу менее примерно 1200 г/моль, или менее примерно 1100 г/моль, или менее примерно 1000 г/моль, или менее примерно 900 г/моль, или менее примерно 800 г/моль, или от примерно 1200 до примерно 600 г/моль, или от примерно 1000 до примерно 700 г/моль, или от примерно 1000 до примерно 800 г/моль.

10 Специалисту в данной области понятно, что все и каждый вариант реализации группы (например,  $Ar^E$ ), описанные в настоящей заявке, могут быть объединены с любым другим вариантом реализации каждой из оставшихся групп (например,  $Q^E$ ,  $Ar^W$ ,  $Q^W$  и т.д.) с образованием завершеного соединения формулы (I), описанного в настоящем документе; каждый из которых считается входящим в рамки настоящего изобретения.

## 15 *Составы и способы*

### *Способы*

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) для применения в качестве ингибитора PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах реализации, соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют взаимодействие PD-1/PD-L1 путем димеризации PD-L1 или путем вызывания или стабилизации образования димера PD-L1.

20

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака, включающий введение соединения формулы (I) в комбинации с одним или более ингибиторами контрольных точек, выбранными из ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба.

25 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное

30

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) для применения в терапии.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) для применения для получения лекарственного средства для лечения ракового заболевания.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, подходящие для применения в лечении ракового заболевания или патологического состояния у пациента, поддающегося лечению путем ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1. Виды раковых заболеваний, которые можно лечить при помощи соединений формулы (I), описанных в настоящем документе, включают рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, печеночноклеточный рак, рак легкого, рак яичников, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак мозга, рак кости, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого и рак толстой кишки.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, подходящие для применения в лечении ракового заболевания или патологического состояния у пациента, поддающегося лечению путем ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, включая, но не ограничиваясь ими, лимфому, множественную миелому и лейкоз. Дополнительные заболевания или патологические состояния, которые можно лечить, включают, но не ограничиваются ими, острый лимфолейкоз (ALL), острый миелолейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелолейкоз (CML), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому из клеток мантии (MCL), фолликулярную лимфому, болезнь Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому и диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

В одном варианте реализации предложен способ лечения вируса гепатита В (HBV), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера.

«Введение» или «способ введения» относится к доставке одного или более терапевтических агентов пациенту. В одном из вариантов реализации введение представляет собой монотерапию, где соединение формулы (I) представляет собой единственный активный ингредиент, который вводят пациенту, нуждающемуся в терапии. В другом варианте реализации введение представляет собой совместное введение, при котором два или более терапевтических агентов доставляют совместно во время лечения. В одном из вариантов реализации два или более терапевтических агентов могут быть включены совместно в состав одной лекарственной формы или «комбинированной лекарственной формы» или могут быть включены в отдельные составы, а затем объединены в комбинированную лекарственную форму, что типично для внутривенного введения или перорального введения в виде одно- или двухслойной таблетки или капсулы.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, в эффективном количестве, например, от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг в день указанного соединения. В одном из вариантов реализации эффективное количество составляет от примерно 0,1 мг до примерно 200 мг в день. В одном из вариантов реализации эффективное количество составляет от примерно 1 мг до примерно 100 мг в день. В других вариантах реализации эффективное количество составляет примерно 1 мг, примерно 3 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 60 мг, примерно 80 мг или примерно 100 мг в день.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент вводят пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, в эффективном количестве каждого агента, которое независимо составляет от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг каждого соединения или состава в день для каждого соединения. В одном из вариантов реализации эффективное количество соединения формулы (I) и дополнительного соединения при комбинационном лечении независимо составляет от примерно 0,1 мг до примерно 200 мг соединения в день. В одном из вариантов реализации эффективное количество соединения формулы (I) и дополнительного соединения при комбинационном лечении независимо составляет от примерно 1 мг до примерно 100 мг каждого соединения в день. В других вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) и дополнительного соединения при комбинационном лечении для каждого компонента составляет примерно 1 мг, примерно 3 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 60 мг, примерно 80 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг или примерно 500 мг в день.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) и /или комбинацию соединения формулы (I) и дополнительного противоракового агента или их фармацевтически приемлемых солей вводят один раз в день. В еще одном варианте реализации соединения формулы (I) и/или дополнительный противораковый агент или их фармацевтически приемлемые соли вводят в виде насыщающей дозы от примерно 10 мг до примерно 500 мг соединения в первый день и каждый день или через день или раз в неделю в течение периода вплоть до одного месяца, а затем согласно стандартному режиму для соединения формулы (I) и/или одного или более дополнительных противораковых агентов или способов терапии. Поддерживающая доза может составлять 1-500 мг раз в день или в неделю для каждого компонента в режиме введения нескольких лекарственных средств. Квалифицированному специалисту, осуществляющему уход, или лечащему врачу известны наилучшие режимы введения для конкретного пациента в конкретных условиях, и они могут выбрать надлежащий режим лечения для данного пациента. Таким образом, в другом варианте реализации квалифицированный специалист, осуществляющий уход, может регулировать режим введения соединения формулы (I) и/или дополнительного(-ых) агента(-ов), такого(-их) как

описано в настоящем документе, для удовлетворения конкретных потребностей пациента. Таким образом, следует понимать, что фактическое вводимое количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фактическое вводимое количество дополнительного агента, как правило, определяются лечащим врачом с учетом важных факторов, включая состояние(-я), требующее(-ие) лечения, выбранный способ введения, фактическое вводимое соединение (например, соль или свободное основание) и его относительную активность, возраст, массу тела и ответ конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.д.

Совместное введение также может включать введение составных лекарственных средств, например, одного или более соединений формулы (I) и одного или более дополнительных (например, второго, третьего, четвертого или пятого) противораковых или других терапевтических агентов. Указанную комбинацию одного или более соединений формулы (I) и одного или более дополнительных противораковых или других терапевтических агентов может вводить одновременно или последовательно (друг за другом) в течение приемлемого периода времени для каждого введения (например, от примерно 1 минуты до 24 часов) в зависимости от свойств фармакокинетики и/или фармакодинамики каждого агента или комбинации. Совместное введение также может включать лечение фиксированной комбинацией, в которой агенты, используемые в режиме лечения, могут быть объединены в фиксированной дозировке или комбинированной среде для введения, например, в твердой среде, жидкой среде или аэрозоле. В одном из вариантов реализации для введения лекарственного средства или компонентов лекарственного средства можно применять набор.

Таким образом, один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания, поддающегося лечению ингибитором PD-1, PD-L1 или ингибитором взаимодействия PD-1/PD-L1, например, рака, включающий введение терапевтически эффективных количеств составов одного или более соединений формулы (I) и одного или более дополнительных противораковых агентов, включая, например, использование набора у пациента, нуждающегося в этом. Следует понимать, что квалифицированный специалист, осуществляющий уход, сможет вводить или контролировать введение терапевтически эффективного количества любого из соединений или комбинаций соединений согласно настоящему изобретению.

«Внутривенное введение» представляет собой введение веществ напрямую в вену или «внутривенно». По сравнению с другими способами введения внутривенный (в.в.) способ является самым быстрым путем для доставки жидкостей и лекарственных средств в организм. Инфузионная помпа позволяет точно контролировать скорость вливания и общее количество доставляемого лекарственного средства. Тем не менее, в тех случаях, когда изменение скорости вливания не имеет серьезных последствий, или если насосы недоступны, содержимое капельницы доставляют, просто размещая ее выше уровня пациента, и используют зажим для регулирования скорости. В качестве альтернативы можно применять устройство для быстрой инфузии, если пациенту требуется введение с высокой скоростью вливания, а устройство в.в. доступа имеет достаточно крупный

диаметр, чтобы это могло быть реализовано. Оно может представлять собой надувную манжету, размещаемую вокруг капельницы для нагнетания жидкости в организм пациента, или схожее электрическое устройство, которое также может подогревать жидкость во время инфузии. Если пациенту необходимо вводить лекарственные средства только в определенные периоды времени, то используют периодическую инфузию, для которой не требуется дополнительная жидкость. Для нее могут использоваться такие же методики, как и в случае внутривенной капельницы (капельное введение с использованием помпы или под действием силы тяжести), но после введения полной дозы лекарственного средства трубку отсоединяют от устройства в.в. доступа. Некоторые лекарственные средства также вводят с использованием в.в. струйного введения или болюса, это означает, что шприц присоединяют к устройству в.в. доступа и напрямую вводят инъекцию лекарственного средства (медленно, если оно может раздражать вену или вызывать чрезмерно быстрый эффект). После введения лекарственного средства в поток жидкости во в.в. трубке необходимо использовать средства, обеспечивающие его доставку из трубки в организм пациента. Как правило, этого добиваются, оставляя поток жидкости вытекать в обычных условиях, и тем самым доставляют лекарственное средство в кровоток, тем не менее, иногда используют инъекцию второй жидкости в качестве «промывки» после инъекции для ускоренного проталкивания лекарственного средства в кровоток. Таким образом, в одном из вариантов реализации соединение(-я) или комбинацию соединений, описанных в настоящем документе. можно вводить путем в.в. введения отдельно или в комбинации с введением определенных компонентов согласно режиму лечения пероральным или парентеральным способами.

«Пероральное введение» представляет собой способ введения, в котором вещество принимают через рот, и включает трансбуккальное, сублэнгинальное и подъязычное введение, а также кишечное введение и введение через дыхательные пути, если его не проводят, например, через трубку, таким образом, что лекарственное средство не находится в прямом контакте с любыми слизистыми оболочками полости рта. Типичная форма для перорального введения терапевтических агентов включает использование таблеток или капсул. Таким образом, в одном из вариантов реализации соединение(-я) или комбинацию соединений, описанных в настоящем документе, можно вводить пероральным способом отдельно или в комбинации с введением определенных компонентов согласно режиму лечения в.в. или парентеральным способами.

### 30 *Фармацевтические составы*

Соединение(-я) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемые соли можно вводить в фармацевтическом составе. Фармацевтические составы/композиции, описанные в настоящем изобретении, содержат помимо носителя соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль необязательно в комбинации с дополнительным агентом, таким как, например, ипилимумаб или его фармацевтически приемлемая соль.

Фармацевтические составы/композиции, описанные в настоящем изобретении, также могут быть предназначены для введения путем инъекции и включают водные растворы, масляные суспензии, эмульсии (с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом), а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и схожие фармацевтические носители. Водные растворы в солевом растворе также традиционно применяют для инъекции. Также можно применять этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.д. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с использованием покрытия, такого как лецитин, сохраняя требуемый размер частиц в случае дисперсии, и/или с использованием поверхностно-активных веществ. Действие микроорганизмов можно предупреждать с использованием различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.д.

Стерильные инъекционные растворы получают путем введения требуемого количества соединения соединения(-ий)-компонента(-ов) в соответствующий растворитель совместно с различными другими ингредиентами, перечисленными выше или удовлетворяющими установленным требованиям, и последующей стерилизации фильтрованием. В общем случае, дисперсии получают путем введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит базовую дисперсионную среду и другие требуемые компоненты из числа тех, что перечислены выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются способы вакуумной сушки и лиофилизации, при помощи которых получают порошок активного(-ых) ингредиента(-ов) совместно с любыми дополнительными желательными ингредиентами из описанного ранее раствора, полученного после стерилизации фильтрованием.

При получении фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль необязательно в комбинации с подходящим для данной задачи дополнительным агентом или его фармацевтически приемлемой солью/способом терапии, активный ингредиент, как правило, разбавляют во вспомогательном веществе или носителе и/или заключают внутри указанного носителя, который может иметь форму капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера, или смешивают с ним. Если вспомогательное вещество выступает в качестве разбавителя, то оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал (как описано выше), который действует в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, вплоть до 20% по массе активных соединений, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных инъекционных растворов и стерильно упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать:

5 смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и вкусоароматические добавки.

Композиции согласно изобретению могут быть получены с возможностью быстрого, замедленного или отсроченного высвобождения активного ингредиента после введения пациенту

10 при помощи способов, известных в данной области техники. В одном из вариантов реализации применяют составы с замедленным высвобождением. Системы доставки лекарственных средств с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы на основе осмотического насоса и растворимые системы, содержащие резервуары с полимерным покрытием или матричные составы лекарственное средство-полимер.

15 Определенные композиции предпочтительно получают в стандартной лекарственной форме. Термин «стандартная лекарственная форма» или «комбинированная лекарственная форма» относится к физически дискретным формам, подходящим для введения стандартных дозировок субъекту-человеку и другим млекопитающим, где каждая стандартная форма содержит

20 предварительно определенное количество одного или более активных веществ (например, соединения (I) необязательно в комбинации с дополнительным агентом), которое вычислено с учетом обеспечения целевого эффекта, совместно с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом, например, в виде таблетки, капсулы, ампулы или пробирки для инъекции. Тем не менее, следует понимать, что фактическое вводимое количество каждого

25 активного агента определяется лечащим врачом с учетом важных факторов, включая состояние, требующее лечения, выбранный способ введения, фактические вводимые соединения и их относительную активность, возраст, массу тела и ответ конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.д.

При получении твердых композиций, таких как таблетки, основной(-ые) активный(-е) ингредиент(-ы) смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом для получения

30 твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению. Если указанные предварительные композиции называют гомогенными, то это означает, что активный(-е) ингредиент(-ы) распределен(-ы) равномерно в композиции, таким образом, композиция может быть легко разделена на стандартные лекарственные формы, имеющие равную эффективность, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

35 Таблетки или пилюли, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению необязательно в комбинации со вторым агентом, могут содержать покрытие или получены иным способом для обеспечения лекарственной

формы, имеющей преимущества долгосрочного действия, или для защиты от кислых условий в желудке. Например, таблетка или пилюля может содержать элементы с внутренней дозировкой и внешней дозировкой, причем последний образует оболочку вокруг первого. В одном из вариантов реализации элемент с внутренней дозировкой может содержать соединение (I), а элемент с внешней дозировкой может содержать второй или дополнительный агент, или наоборот. В качестве альтернативы, комбинированная лекарственная форма может иметь конфигурацию с размещением «бок о бок», как в случае капсулы или таблетки, в которой одна часть или половина таблетки или капсулы наполнена составом соединения формулы (I), а другая часть или половина таблетки или капсулы содержит дополнительный агент.

В указанных кишечнорастворимых слоях или покрытиях можно применять разнообразные материалы, и указанные материалы включают различные полимерные кислоты и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы. Специалистам в данной области техники известны способы и материалы, применяемые для получения дозировок составов, описанных в настоящем документе.

«Состав с замедленным высвобождением» или «состав с продленным высвобождением» представляет собой состав, который получен с возможностью медленного высвобождения терапевтического агента в организм в течение продолжительного периода времени, тогда как «состав с немедленным высвобождением» представляет собой состав, который получен с возможностью быстрого высвобождения терапевтического агента в организм в течение короткого периода времени. В некоторых случаях состав с немедленным высвобождением может содержать такое покрытие, что терапевтический агент высвобождается только при достижении целевой мишени в организме (например, в желудке). Специалисты в данной области техники смогут разработать составы с замедленным высвобождением соединений, описанных в настоящем изобретении, не проводя излишнюю экспериментальную работу. Таким образом, в одном из вариантов реализации, соединение(-я) или комбинацию соединений, описанных в настоящем документе, можно доставлять в виде составов с замедленным высвобождением отдельно или в комбинации с введением определенных компонентов согласно режиму лечения пероральным, в.в. или парентеральным способами.

Лиофилизированный состав также можно применять для введения соединения формулы (I) отдельно или в комбинации с дополнительным противораковым агентом. Специалистам в данной области техник известны способы получения и применения лиофилизированных составов лекарственных веществ, поддающихся лиофилизации.

Составы, высушенные распылением, также можно применять для введения соединения формулы (I) отдельно или в комбинации с дополнительным противораковым агентом. Специалистам в данной области техники известны способы получения и применения высушенных распылением составов лекарственных веществ, поддающихся сушке распылением. Другие

известные способы получения составов также можно применять для получения состава соединения или комбинации соединений, описанных в настоящем документе.

### *Комбинационная терапия*

5 Также предложены способы лечения, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами или способами терапии.

Таким образом, в одном из вариантов реализации способ лечения рака и/или заболеваний или симптомов, которые присутствуют или усугубляются или возникают при раке, например, аллергического расстройства и/или аутоиммунного и/или воспалительного заболевания и/или 10 острой воспалительной реакции, включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли необязательно в комбинации с дополнительным агентом (например, вторым, третьим, четвертым или пятым агентом), который может подходить для лечения рака, аллергического расстройства и/или аутоиммунного и/или воспалительного заболевания и/или острой воспалительной реакции, 15 протекающих или присутствующих при раке. Лечение вторым, третьим, четвертым или пятым активным агентом можно проводить до, во время или после лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В одном из вариантов реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль объединяют с другим активным агентом в одной лекарственной форме. Подходящие противоопухолевые или противораковые терапевтические 20 средства, которые можно применять в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические агенты, например, митомицин С, карбоплатин, таксол, цисплатин, паклитаксел, этопозид, доксорубицин, или комбинацию, содержащую по меньшей мере один из указанных выше химиотерапевтических агентов. Противоопухолевые агенты для лучевой терапии 25 также можно применять отдельно или в комбинации с химиотерапевтическими агентами.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в качестве хемосенсибилизирующих агентов, и, таким образом, их можно применять в комбинации с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, в частности, с лекарственными 30 средствами, которые активируют апоптоз. Таким образом, в одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения восприимчивости раковых клеток к химиотерапии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в химиотерапии или проходящему курс химиотерапии, химиотерапевтического агента совместно с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для 35 повышения восприимчивости раковых клеток к химиотерапевтическому агенту.

Примеры других химиотерапевтических лекарственных средств, которые можно применять в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солями, 40 включают ингибиторы топоизомеразы I (камптотecin или топотекан), ингибиторы топоизомеразы

II (например, дауномицин и этопозид), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мелфалан и BCNU), агенты, действующие на тубулин (например, таксол и винбластин) и биологические агенты (например, антитела, такие как антитело к CD20, IDEC 8, иммунотоксины и цитокины).

5 В некоторых вариантах реализации соединения(-я) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации с Rituxan® (ритуксимаб) и/или другими агентами, действие которых заключается в селективном истощении CD20+ В-клеток.

В настоящий документ включены способы лечения, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с противовоспалительным агентом.

10 Противовоспалительные агенты включают, но не ограничиваются ими, НПВП, неспецифические и COX-2-специфические ингибиторы фермента циклооксигеназы, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецептора фактора некроза опухоли (ФНО), иммунодепрессанты и метотрексат.

15 Примеры НПВП включают, но не ограничиваются ими, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен натрия, диклофенак, комбинации диклофенака натрия и мизопростола, сулиндак, оксапрозин, дифлунизал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенпрофен кальция, кетопрофен, натрия набуметон, сульфасалазин, толметин натрия и гидроксихлорохин. Примеры НПВП также включают специфические ингибиторы COX-2 (т.е. соединение, ингибирующее COX-2 с IC<sub>50</sub>, которая по меньшей мере в 50 раз ниже IC<sub>50</sub> в отношении COX-1), такие как целекоксиб, валдекоксиб, лумиракоксиб, эторикоксиб и/или рофекоксиб.

В дополнительном варианте реализации противовоспалительный агент представляет собой салицилат. Салицилаты включают, но не ограничиваются ими, ацетилсалициловую кислоту или аспирин, салицилат натрия и салицилаты холина и магния.

25 Противовоспалительный агент может представлять собой кортикостероид. Например, кортикостероид может быть выбран из кортизона, дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона, преднизолона натрия фосфата и преднизона.

В некоторых вариантах реализации противовоспалительные терапевтический агент представляет собой соединение золота, такое как золота-натрия тиомалат или ауранофин.

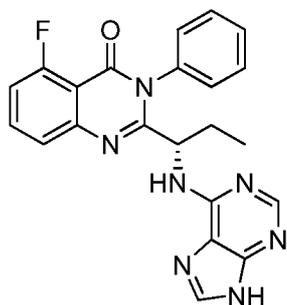
30 В некоторых вариантах реализации противовоспалительный агент представляет собой ингибитор метаболизма, такой как ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат, или ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как лефлуномид.

В одном из вариантов реализации соединения(-я) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации с по меньшей мере одним противовоспалительным соединением, представляющим собой моноклональное антитело к C5 (такое как экулизумаб или пекселизумаб), антагонистом ФНО, таким как этанерцепт, или инфликсимабом, который представляет собой моноклональное антитело к ФНО-альфа.

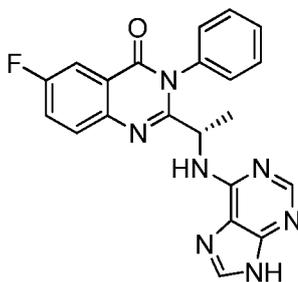
В одном из вариантов реализации соединения(-я) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации с по меньшей мере одним активным агентом, который представляет собой соединение-иммунодепрессант, такое как метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, такролимус, азатиоприн или микофенолат мофетил.

5 В других вариантах реализации соединения(-я) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации с одним или более ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), включая, например, соединения А, В и С (структуры которых приведены ниже) или их фармацевтически приемлемые соли.

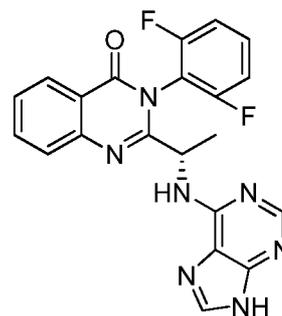
Соединение А



Соединение В



Соединение С



10

Соединения А, В и С описаны в публикациях WO2015/017460 и WO2015/100217. Дополнительные примеры ингибиторов PI3K включают, но не ограничиваются ими, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, бупарлисиб (BKM120), BYL719 (алпелисиб), CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), дувелисиб, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, иделалисиб (Zydelig®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, ригосертиб, RP5090, таселисиб, TG100115, TGR-1202, TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474 и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) и WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

В еще одном варианте реализации соединения(-я) формулы (I) можно применять в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы селезенки (SYK). Примеры ингибиторов SYK включают, но не ограничиваются ими, 6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)-имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин, BAY-61-3606, цердулатиниб (PRT-062607), энтосплетиниб, фостаматиниб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, таматиниб (R406) и соединения, описанные в патенте США №8450321 (Gilead Connecticut) и в заявке на патент США №2015/0175616.

В еще одном варианте реализации соединения формулы (I) можно применять в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы (TKI). TKI могут направленно действовать на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Примеры TKI включают, но не ограничиваются ими, афатиниб, ARQ-087, asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиниб, бригагиниб,

30

кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гилтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестауртиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, осимертиниб (AZD-9291), понатиниб, позиотиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб и TH-4000.

В других вариантах реализации соединения(я) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации с одним или более ингибиторами лизилоксидазаподобных белков 2 (LOXL) или веществом, связывающим LOXL, включая, например, гуманизированное моноклональное антитело (mAb) с изотипом иммуноглобулинов IgG4, действующее на человеческий LOXL2. Примеры ингибиторов LOXL включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Примеры ингибиторов LOXL2 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) и WO 2011/097513 (Gilead Biologics).

В еще одном варианте реализации соединения формулы (I) можно применять в комбинации с ингибиторами толл-подобного рецептора 8 (TLR8). Примеры ингибиторов TLR8 включают, но не ограничиваются ими, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, VTX-1463 и VTX-763.

В еще одном варианте реализации соединения формулы (I) можно применять в комбинации с ингибиторами толл-подобного рецептора (TLR9). Примеры ингибиторов TLR9 включают, но не ограничиваются ими, IMO-2055, IMO-2125, лефитолимод, литенимод, MGN-1601 и PUL-042.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором ВТК (тирозинкиназа Брутона). Примером указанного ингибитора ВТК является соединение, описанное в патенте США №7405295. Дополнительные примеры ингибиторов ВТК включают, но не ограничиваются ими, (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)-пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-он, акалабрутиниб (ACP-196), BGB-3111, HM71224, ибрутиниб, M-2951, тирабрутиниб (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниб (CC-292) и ТАК-020.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором ВЕТ. Примером указанного ингибитора ВЕТ является соединение, описанное в WO2014/182929, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором ТВК (TANK-связывающая киназа). Примером указанного ингибитора ТВК является соединение, описанное в WO2016/049211.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором ОХ40. Примером указанного ингибитора ОХ40 является соединение,

описанное в патенте США №8450460, содержание которого включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

В одном из вариантов реализации соединение формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором JAK-1. Примером указанного ингибитора JAK-1 является соединение, описанное в WO2008/109943. Примеры других ингибиторов JAK включают, но не ограничиваются ими, АТ9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110, лестауртиниб, момелотиниб (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пефицитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (прежнее название тазоцитиниб) и XL019.

В одном из вариантов реализации соединение формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации с ингибиторами индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы (IDO). Примером указанного ингибитора IDO является соединение, описанное в WO2016/186967. В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) подходят для лечения рака в комбинации с ингибиторами IDO1, включая, но не ограничиваясь ими, BLV-0801, эпикадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), резминостат, SBLK-200802 и shIDO-ST.

В одном из вариантов реализации соединение формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации с ингибиторами митоген-активируемой протеинкиназы (MEK). Ингибиторы MEK, подходящие для комбинационного лечения совместно с соединением(-ями) формулы (I), включают антрохинонол, биниметиниб, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упросертиб и траметиниб.

В одном из вариантов реализации соединение формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации с ингибиторами киназы, регулирующей апоптотические сигналы (ASK): ингибиторы ASK включают, но не ограничиваются ими, соединения, описанные в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences), включая, например, селонсертиб.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) можно применять в комбинации с ингибиторами кластера дифференцировки 47 (CD47). Примеры ингибиторов CD47 включают, но не ограничиваются ими, mAb к CD47 (Vx-1004) и античеловеческие mAb к CD47 (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизированное антитело к CD47 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 и TPI-621.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) можно применять в комбинации с ингибиторами циклинзависимой киназы (CDK). Ингибиторы CDK включают ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6 и 9, такие как абемациклиб, алвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), АТ-7519, FLX-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01 и TG-02.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) можно применять в комбинации с ингибиторами рецептора домена дискоидина (DDR) при лечении рака. Ингибиторы DDR

включают ингибиторы DDR1 и/или DDR2. Примеры ингибиторов DDR включают, но не ограничиваются ими, соединения, описанные в WO 2014/047624 (Gilead Sciences), заявке на патент США №2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), заявке на патент США №2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) и WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

5 В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) можно применять в комбинации с ингибиторами деацетилазы гистонов (HDAC), такими как те, что описаны в патенте США №8575353, и их эквивалентами. Дополнительные примеры ингибиторов HDAC включают, но не ограничиваются ими, абексинонат, АСУ-241, AR-42, ВЕВТ-908, белинонат, СКД-581, CS-055 (НБИ-8000), CUDC-907, энтинонат, гивинонат, моцетинонат, панобинонат, працинонат, 10 квизинонат (JNJ-26481585), резминонат, риколинонат, SHP-141, вальпроевую кислоту (VAL-001), воринонат.

В одном из вариантов реализации соединения формулы (I) подходит для лечения рака в комбинации со стандартом лечения соответствующей формы рака. Специалистам в данной области техники известны существующие на момент подачи заявки стандарты лечения в конкретной 15 области терапии рака или для данной формы рака.

В определенных вариантах реализации настоящей заявки включены или применяются один или более дополнительных терапевтических агентов. Один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой агент, подходящий для лечения рака, воспаления, аутоиммунного заболевания и/или родственных состояний. Один или более 20 дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой химиотерапевтический агент, антиангиогенный агент, противофиброзный агент, противовоспалительный агент, иммуномодулирующий агент, иммунотерапевтический агент, терапевтическое антитело, агент для лучевой терапии, антинеопластический агент, противораковый агент, антипролиферативный агент или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации соединение(-я), описанное(-ые) в 25 настоящем документе, можно применять или объединять совместно с химиотерапевтическим агентом, антиангиогенным агентом, противофиброзным агентом, противовоспалительным агентом, иммуномодулирующим агентом, иммунотерапевтическим агентом, терапевтическим антителом, агентом для лучевой терапии, антинеопластическим агентом или противораковым агентом, антипролиферативным агентом или любой их комбинацией.

30 В одном из вариантов реализации соединени(-я) формулы (I) необязательно в комбинации с дополнительным противораковым агентом, описанным в настоящем документе, можно применять или объединять совместно с антинеопластическим агентом или противораковым агентом, противофиброзным агентом, противовоспалительным агентом или иммуномодулирующим агентом.

35 В одном из вариантов реализации предложены наборы, содержащие фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или соединение формулы (I) и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент или их

фармацевтически приемлемые соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В одном из вариантов реализации набор содержит инструкции по применению в лечении рака или воспалительных состояний. В одном из вариантов реализации инструкции, включенные в набор, относятся к применению фармацевтической композиции для лечения рака, выбранного из

5 рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почки, печеночноклеточного рака, рака легкого, рака яичников, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, рака мозга, рака кости, саркомы мягких тканей, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого и рака толстой кишки.

10 В заявке также предложен способ лечения субъекта, которому проводят один или более стандартных способов терапии, таких как химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, хирургия или их комбинация, включающий введение или сопутствующее введение соединения формулы (I) указанному субъекту. Соответственно, одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей можно вводить до, во время или после проведения

15 химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, хирургии или их комбинации.

В одном из вариантов реализации субъект может представлять собой человека, (i) который по существу невосприимчив к по меньшей мере одному химиотерапевтическому способу лечения, или (ii) у которого произошел рецидив после химиотерапевтического лечения, или который удовлетворяет обоим критериям (i) и (ii). В некоторых вариантах реализации субъект невосприимчив по меньшей мере к двум, по меньшей мере к трем или по меньшей мере к четырем

20 химиотерапевтическим способам лечения (включая стандартную или экспериментальную химиотерапию).

В одном из вариантов реализации субъект невосприимчив по меньшей мере к одному, по меньшей мере к двум, по меньшей мере к трем или по меньшей мере к четырем

25 химиотерапевтическим способам лечения (включая стандартную или экспериментальную химиотерапию), выбранным из флударабина, ритуксимаба, обинутумаба, алкилирующих агентов, алемтуумаба и других химиотерапевтических способов лечения, таких как CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон); R-CHOP (ритуксимаб-CHOP); hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин); R-hyperCVAD (ритуксимаб-hyperCVAD); FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); бортезомиба и ритуксимаба; темсиролимуса и ритуксимаба; темсиролимуса и Velcade®; йод-131 тозитумомаба (Bexxar®) и CHOP; CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); R-ICE

30 (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб); FR (флударабин, ритуксимаб); и D. T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, Adriamycin®, циклофосфамид, этопозид).

Другие примеры химиотерапевтических способов лечения (включая стандартную или экспериментальную химиотерапию) описаны ниже. Кроме того, обзор лечения определенных форм лимфомы приведен в Cheson, B.D., Leonard, J.P., “Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma” *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), стр. 613-626; и Wierda, W.G., “Current and Investigational Therapies for Patients with CLL” *Hematology* 2006, стр. 285-294. Профиль заболеваемости лимфомой в США приведен в Morton, L.M., et al. “Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001” *Blood* 2006, 107(1), стр. 265-276.

Примеры иммунотерапевтических агентов для лечения лимфомы и лейкоза включают, но не ограничиваются ими. ритуксимаб (такой как Rituxan), алемтузумаб (такой как Campath, MabCampath), антитела к CD19, антитела к CD20, антитела к MN-14, антитела к TRAIL, антитела к TRAIL DR4 и DR5, антитела к CD74, аполизумаб, бевацизумаб, CNIR-12.12, эпрутузумаб (гуманизированное антитело hLL2 к CD22), галиксимаб, ha20, ибритумомаб тиуксетан, лумиликсимаб, милатузумаб, офатумумаб, PRO131921, SGN-40, пептидную вакцину к аналогу WT-1, пептидную вакцину к WT1 126-134, тозитумомаб, аутологичную вакцину HSPPC-96, выделенную из опухоли, и велтузумаб. Дополнительные иммунотерапевтические агенты включают вакцины от рака на основе генетического профиля опухоли конкретного пациента, такие как один из примеров вакцины от лимфомы GTOP-99 (MyVax®).

Примеры химиотерапевтических агентов для лечения лимфомы или лейкоза включают алдеслейкин, алвоцидиб, антинеопластон AS2-1, антинеопластон A10, антитимоцитарный глобулин, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, триоксид мышьяк, бета-алетин, ингибитор белков семейства Bcl-2 ABT-263, BMS-345541, бортезомиб (Velcade®), бриостатин 1, бусульфан, карбоплатин, Campath-1H, CC-5103, кармустин, каспофунгина ацетат, клофарабин, цисплатин, кладрибин (Leustarin), хлорамбуцил (Leukeran), куркумин, циклоспорин, циклофосфамид (Cytoxan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, DT PACE, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицин (Adriamycin®, Adriblastine), доксорубицина гидрохлорид, энзастаурин, эпоэтин-альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), фенретинид, филграстим, мелфалан, месна, флавопиридол, флударабин (Fludara), гелданамицин (17-AAG), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, леналидомид (Revlimid®, CC-5013), лимфокин-активированные клетки-киллеры, мелфалан, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиний, микофенолата мофетил, неларабин, облимерсен (Genasense) обатоклакс (GX15-070), облимерсен, октреотид ацетат, омега-3-жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, PD0332991, пэгилированный липосомный доксорубицина гидрохлорид, пегфилграстим, пентостатин (Nipent), перифозин, преднизолон, преднизон, R-росковитин (Selicilib, CYC202), рекомбинантный интерферон-альфа, рекомбинантный интерлейкин-12, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, ритуксимаб, сарграмостим, сиденафила цитрат, симвастатин, сиролимус, стирилсульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролимус (CCl-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты,

тиотепа, типифарниб, Velcade® (бортезомиб или PS-341), винкрестин (Oncovin), винкрестина сульфат, винорелбина дитартрат, вориностат (SANA), вориностат и FR (флударабин, ритуксимаб), CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкрестин, преднизон), CVP (циклофосфамид, винкрестин и преднизон), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкрестин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб и CHOP), R-CVP (ритуксимаб и CVP), R-FCM (ритуксимаб и FCM), R-ICE (ритуксимаб-ICE) и R-MCP (ритуксимаб-MCP).

10 В некоторых вариантах реализации рак представляет собой меланому. Подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают без ограничений дакарбазин (DTIC) необязательно совместно с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «режим Дартмут», который состоит из DTIC, BCNU, цисплатин и тамоксифен; комбинацию цисплатин, винбластин и DTIC, темозоломид или YERVOY™. Соединения, описанные в настоящем документе, также можно применять в комбинации с иммунотерапевтическими лекарственными средствами, включая цитокины, такие как интерферон-альфа, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли (ФНО), в лечении меланомы.

20 Соединения, описанные в настоящем документе, также можно применять в комбинации с вакцинальной терапией в лечении меланомы. Вакцины против меланомы в некоторых аспектах схожи с противовирусными вакцинами, которые применяют для предупреждения заболеваний, вызванных вирусами, такими как полиовирусы, вирусы кори и паротита. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, можно вводить путем инъекции пациенту для стимуляции иммунной системы организма для разрушения клеток меланомы.

25 Меланому, распространенную на руках или ногах, также можно лечить комбинацией агентов, включающей одно или более соединений, описанных в настоящем документе, с применением, например, способов гипертермической изолированной перфузии конечностей. В данном протоколе лечения на время отделяют кровоток в пораженной конечности от кровотока организма и вводят путем инъекции высокие дозы химиотерапевтического агента в артерию, питающую конечность, что, таким образом, обеспечивает высокие дозы в участке опухоли в отсутствие воздействия указанными дозами на внешние органы, которое в ином случае могло бы вызвать тяжелые побочные эффекты. Как правило, жидкость нагревают до 102°-104°F (38,9-40°C). Мелфалан представляет собой лекарственное средство, которое чаще всего используют в этом способе химиотерапии. Его можно вводить совместно с другим агентом, называемым фактором некроза опухоли (ФНО), и необязательно в комбинации с соединением формулы (I).

Терапевтические способы лечения могут быть дополнены или объединены с любым из указанных выше способов терапии, включающих трансплантацию или лечение с использованием

стволовых клеток. Одним из примеров модифицированного подхода является лучевая иммунотерапия, в которой моноклональное антитело объединяют с частицами радиоизотопов, такими как индий In 111, иттрий Y 90, йод I-131. Примеры комбинационных способов терапии включают, но не ограничиваются ими, йод-131 тозитумомаб (Веххаг<sup>®</sup>), иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (Zevalin<sup>®</sup>), Веххаг<sup>®</sup> с СНОР.

Другие способы терапии, которые можно применять в комбинации с лечением соединением формулы (I), включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию с использованием антител, биологическую терапию, терапию с использованием ингибиторов ферментов, тотальное облучение организма, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию стволовых клеток периферических клеток, обработанных *in vitro*, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментный способ, фармакологическое исследование, гамма-терапию кобальтом-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционную хирургию, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

В некоторых вариантах реализации в заявке предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) в комбинации с MMP9-связывающим белком и/или одним или более дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В одном из вариантов реализации фармацевтические композиции содержат MMP9-связывающий белок, один или более дополнительные терапевтических агентов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I) и антитело АВ00445 к MMP9.

В одном из вариантов реализации фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I), антитело АВ0045 к MMP9, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, представляющий собой иммуномодулирующий агент, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В определенных других вариантах реализации фармацевтические композиции содержат антитело АВ0045 к MMP9, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, представляющий собой противовоспалительный агент, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В определенных других вариантах реализации фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I), антитело АВ0045 к MMP9, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, представляющий собой антинеопластический агент или противораковый агент, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В одном из вариантов реализации соединения MMP9, которые можно применять в комбинационном лечении совместно с соединением формулы (I), включают, но не ограничиваются ими, маримастан (BB-2516), ципемастан (Ro 32-3555) и соединения, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

В одном из вариантов реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой иммуномодулирующий агент, например, иммуностимулятор или иммунодепрессант. В определенных других вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой агент, способный изменять функцию иммунных контрольных точек, включая пути CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 и/или PD-1. В других вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой агент, модулирующий иммунные контрольные точки. Типовые агенты, модулирующие иммунные контрольные точки, включают антитело к CTLA-4 (например, ипилимумаб), антитело к LAG-3, антитело к B7-H3, антитело к B7-H4, антитело к Tim3, антитело к BTLA, антитело к KIR, антитело к A2aR, антитело к CD200, антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к CD28, антитело к CD80 или CD86, антитело к B7RP1, антитело к B7-H3, антитело к HVEM, антитело к CD137 или CD137L, антитело к OX40 или OX40L, антитело к CD40 или CD40L, антитело к GAL9, антитело к IL-10 и лекарственное средство A2aR. В определенных из указанных генных продуктов, воздействующих на иммунные пути, предполагается использование либо антагонистов, либо агонистов указанных генных продуктов, которые представляют собой низкомолекулярные модуляторы указанных генных продуктов. В одном из вариантов реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело к PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующие агенты включают агенты, способные изменять функцию медиаторов сигнальных путей, опосредованных цитокинами.

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных способов терапии или противораковых агентов представляет собой генную или клеточную терапию рака. Генная и клеточная терапия рака включают встраивание нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга мутировавшего гена; генетические подходы для прямого уничтожения раковых клеток; включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замещения основной части собственной иммунной системы пациента и усиления иммунного ответа в отношении раковых клеток или активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или естественные клетки-киллеры) для уничтожения раковых клеток, или поиск и уничтожение раковых клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности и дальнейшего изменения восприимчивости эндогенной иммунной системы к раку. Неограничивающими примерами являются альгенпантуцел-L (2 клеточных линии рака поджелудочной железы), Sipuleucel-T, агент SGT-53 для липосомной нанодоставки (scL) гена p53; Т-клеточная терапия, такая как CD19 CAR-T тисагенлеклейцел-Т (CTL019) WO2012079000, WO2017049166, аксикаптаген цилолейцел (KTE-C19) патент США US7741465, патент США US6319494, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR-023, JTCR-016, JCAR-018 WO2016090190, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), BPX-501 US9089520, WO2016100236, AU-105, UCART-22, ACTR-087, P-BCMA-101; активированные аллогенные естественные клетки-киллеры CNDO-109-AANK, FATE-NK100, гемопоэтические стволовые клетки LFU-835.

В одном из вариантов реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой ингибитор иммунных контрольных точек. Опухоли подрывают иммунную систему благодаря механизму, называемому истощением Т-клеток, который возникает в результате хронического воздействия антигенов и характеризуется повышающей регуляцией ингибиторных рецепторов. Указанные ингибиторные рецепторы выступают в качестве иммунных контрольных точек для предупреждения неконтролируемых иммунных реакций.

PD-1 и коингибиторные рецепторы, такие как антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), В- и Т-лимфоцитарный аттенуатор (BTLA; CD272), Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина 3 (Tim-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие, часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют как молекулярные детерминанты и влияют на протекание клеточного цикла и других внутриклеточных сигнальных процессов, основываясь на внеклеточной информации.

Помимо специфического распознавания антигенов посредством Т-клеточных рецепторов (TCR) активация Т-клеток регулируется балансом положительных и отрицательных сигналов, обеспечиваемых костимуляторными рецепторами. Эти поверхностные белки, как правило, являются членами суперсемейств рецепторов ФНО или В7. Агонистические антитела к активирующим костимуляторным молекулам, и блокирующие антитела к костимуляторным молекулам, передающим отрицательный сигнал, могут усиливать стимуляцию Т-клеток и способствовать разрушению опухоли.

Белок запрограммированной смерти клеток 1, (PD-1 или CD279), трансмембранный белок I типа с массой 55 кДа, является членом семейства CD28 Т-клеточных костимуляторных рецепторов, которое включает член семейства иммуноглобулинов CD28, CTLA-4, индуцируемый костимулятор (ICOS) и BTLA. PD-1 с высокой активностью экспрессируется в активированных Т-клетках и В-клетках. Экспрессию PD-1 также можно наблюдать в подгруппе Т-клеток памяти, которые имеют различные уровни экспрессии. Были выявлены два специфических лиганда PD-1: лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1, также называемый B7-H1 или CD274) и PD-L2 (также называемый B7-DC или CD273). Было показано, что PD-L1 и PD-L2 понижают регуляцию активации Т-клеток при связывании с PD-1 в исследуемых мышиных и человеческих системах (Okazaki et al., *Int. Immunol.*, 2007; 19: 813-824). При взаимодействии PD-1 с лигандами, PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются в антиген-представляющих клетках (АПК) и дендритных клетках (ДК), передаются отрицательные регуляторные стимулы, которые понижающе регулируют активированный Т-клеточный иммунный ответ. Блокада PD-1 подавляет этот отрицательный сигнал и усиливает Т-клеточные ответы. В многочисленных исследованиях показано, что в раковой среде изменяется сигнальный путь PD-L1/PD-1, а индукция экспрессии PD-L1 связана с подавлением иммунных ответов в отношении рака, что, таким образом, способствует прогрессированию рака и образованию метастазов. Сигнальный путь PD-L1/PD-1 является основным механизмом инвазии рака в иммунную систему по нескольким причинам. Этот путь

задействован в отрицательной регуляции иммунных ответов активированных эффекторных Т-клеток, присутствующих в периферической крови. В раковых микросредах происходит повышающая регуляция PD-L1, при этом повышающая регуляция PD-1 также происходит в активированных Т-клетках, инфильтрирующих опухоль, что вероятно может усугублять проблему ингибирования. Этот путь также невыясненным образом участвует в регуляции врожденной и адаптивной иммунной системы посредством двунаправленной передачи сигналов. Эти факторы делают комплекс PD-1/PD-L1 центральной точкой, через которую рак может изменять иммунные ответы и ускорять свое прогрессирование.

Первым ингибитором иммунных контрольных точек, который исследовали в клинических испытаниях, являлся ипилимумаб (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), CTLA-4 mAb. CTLA-4 принадлежит к рецепторам суперсемейства иммуноглобулинов, которое также включает PD-1, BTLA, TIM-3 и V-доменный иммуноглобулиновый супрессор активации Т-клеток (VISTA). mAb к CTLA-4 является высокоактивным ингибитором контрольных точек, который устраняет «разрыв» как в исходных клетках, так и в клетках после воздействия антигена.

Терапия усиливает противоопухолевую функцию CD8<sup>+</sup> Т-клеток, увеличивает отношение CD8<sup>+</sup> Т-клеток к Foxp3<sup>+</sup> регуляторным Т-клеткам и подавляет супрессорную функцию регуляторных Т-клеток. TIM-3 был выявлен в качестве еще одного важного ингибиторного рецептора, экспрессируемого истощенными CD8<sup>+</sup> Т-клетками. В моделях рака у мышей было показано, что большая часть CD8<sup>+</sup> Т-клеток с нарушенными функциями, инфильтрирующих опухоль, фактически коэкспрессируют PD-1 и LAG-3. LAG-3 является еще одним выявленным недавно ингибиторным рецептором, действие которого заключается в ограничении функции эффекторных Т-клеток и усилении супрессорной активности регуляторных Т-клеток. Недавно была показана избыточная коэкспрессия PD-1 и LAG-3 в Т-клетках, инфильтрирующих опухоль, у мышей, а блокада, как PD-1, так и LAG-3, вызывает высокоактивные синергические противоопухолевые ответы в моделях рака у мышей.

Таким образом, в одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложено применение ингибиторов иммунных контрольных точек формулы (I), описанных в настоящем документе, в комбинации с одним или более дополнительными ингибиторами иммунных контрольных точек. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложено применение ингибиторов иммунных контрольных точек формулы (I), описанных в настоящем документе, в комбинации с одним или более дополнительными ингибиторами иммунных контрольных точек и антителом к MMP9 или его антиген-связывающим фрагментом для лечения или предупреждения рака. В некоторых вариантах реализации ингибиторы иммунных контрольных точек могут представлять собой антитело к PD-1 и/или к PD-L1 или ингибитор взаимодействия PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах реализации антитело к PD-L1 может представлять собой антитело B7-H1, антитело BMS 936559, антитело MPDL3280A (атезолизумаб), антитело MEDI-4736, антитело MSB0010718C или их комбинации. Согласно другому варианту реализации антитело к

PD-1 может представлять собой антитело ниволумаб, антитело пембролизумаб, антитело пидилизумаб или их комбинации.

Кроме того, направленно воздействовать на PD-1 также можно с использованием AMP-224, который представляет собой рекомбинантный химерный белок PD-L2-IgG. Дополнительные антагонисты ингибиторных путей иммунного ответа включают IMP321, растворимый химерный белок LAG-3 Ig и агонист МНС класса II, который используют для усиления иммунного ответа на опухоли. Лирилумаб является антагонистом рецептора KIR, а BMS 986016 представляет собой антагонист LAG3. Путь TIM-3-галектин-9 является еще одним ингибиторным путем контрольных точек, который представляет собой еще одну многообещающую мишень для ингибирования контрольных точек. RX518 направленно воздействует на рецептор глюкокортикоид-индуцированного фактора некроза опухоли (GITR), член суперсемейства рецепторов ФНО, который экспрессируется на поверхности различных типов иммунных клеток, включая регуляторные Т-клетки, эффекторные Т-клетки, В-клетки, естественные клетки-киллеры (ЕКК) и активированные дендритные клетки, и активирует его. Таким образом, в одном из вариантов реализации соединение(-я) формулы (I) можно применять в комбинации с IMP321, лирилумабом и/или BMS 986016.

Антитела к PD-1, которые можно применять в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими: ниволумаб/MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, полноразмерное человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1; пидилизумаб (MDV9300/CT-011), гуманизированное моноклональное антитело IgG1; пембролизумаб (MK-3475/пембролизумаб/ламбролизумаб), гуманизированное моноклональное антитело IgG4; дурвалумаб (MEDI-4736) и атезолизумаб. Антитела к PD-L1, которые можно применять в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими: авелумаб; BMS-936559, полноразмерное человеческое антитело IgG4; атезолизумаб (MPDL3280A/RG-7446), человеческое моноклональное антитело; MEDI4736; MSB0010718C и MDX1105-01.

В одном из вариантов реализации соединение формулы (I) вводят в комбинации с антителом к PD-1 ниволумабом, пембролизумабом и/или пидилизумабом пациенту, нуждающемуся в этом. В одном из вариантов реализации антитело к PD-L1, которое можно применять в комбинационном лечении совместно с соединением формулы (I), представляет собой BMS-936559, атезолизумаб или авелумаб. В одном из вариантов реализации иммуномодулирующий агент ингибирует путь иммунных контрольных точек. В другом варианте реализации путь иммунных контрольных точек выбран из CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, VTLA, KIR, A2aR, CD200 и PD-1. Дополнительные антитела, которые можно применять в комбинации с соединением формулы (I) в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают антитела к PD-1 и к PD-L1, описанные в патентах США №8008449 и 7943743, соответственно.

В одном из вариантов реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой противовоспалительный агент. В определенных других вариантах реализации противовоспалительный агент представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). В настоящем документе термины «ФНО альфа», «ФНО- $\alpha$ » и «ФНО $\alpha$ » используют взаимозаменяемо. ФНО- $\alpha$  представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый, главным образом, макрофагами, но также и различными другими типами клеток, включая лимфоидные клетки, мастоциты, клетки эндотелия, кардиомиоциты, клетки жировой ткани, фибробласты и клетки нервной ткани. ФНО- $\alpha$  также называют эндотоксин-индуцированным фактором, кахектином и фактором, индуцирующим дифференцировку. Семейство факторов некроза опухоли (ФНО) включает ФНО альфа, ФНО бета, лиганд CD40 (CD40L), лиганд Fas (FasL), лиганд, связанный с ФНО, индуцирующий апоптоз (TRAIL), и LIGHT (гомолог лимфотоксинов, обладает индуцируемой экспрессией и конкурирует с гликопротеином D в отношении связывания HVEM, рецептора, экспрессируемого T-лимфоцитами), несколько наиболее важных цитокинов, задействованных помимо прочих физиологических процессов в системном воспалении лизисе опухоли, апоптозе и иницировании реакции острой фазы.

Описанные выше терапевтические агенты при применении в комбинации с соединением(-ями), описанным(-ыми) в настоящем документе, можно использовать, например, в количествах, указанных в справочных руководствах, например, в настольном справочнике врача, или в количествах, общеизвестных специалистам, осуществляющим уход, т.е. специалистам в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению указанный(-ые) другой(-ие) терапевтический(-ие) агент(-ы) можно вводить до, во время или после введения соединения(-ий) формулы (I). Определенные другие терапевтические агенты можно объединять в одном составе или наборе, если это допускается. Например, таблетку, капсулу или жидкие составы можно объединять с другой таблеткой, капсулой или жидкими составами в одном составе или режиме с фиксированной или комбинированной дозой. Другие комбинации можно вводить отдельно, одновременно или иным образом.

В одном из вариантов реализации инструкции относятся к применению фармацевтической композиции для лечения рака, включая, например, лейкоз или лимфому. В конкретных вариантах реализации рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное заболевание (МПЗ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), множественную миелому (ММ), индолентную неходжкинскую лимфому (иНХЛ), рефрактерную иНХЛ, неходжкинскую лимфому (НХЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ). В одном из вариантов реализации рак представляет собой Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) или В-клеточный острый

лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ). Неходжкинская лимфома включает индолентные В-клеточные заболевания, включая, например, фолликулярную лимфому, лимфоплазмочитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема и лимфому из клеток маргинальной зоны, а также агрессивные лимфомы, включая, например, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ) и мантийноклеточную лимфому (МКЛ). В одном из вариантов реализации рак представляет собой индолентную неходжкинскую лимфому (иНХЛ).

В конкретном варианте инструкции относятся к применению фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания. Конкретные варианты реализации аутоиммунных заболеваний включают астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и волчанку.

#### *Комбинационная терапия HBV*

В определенных вариантах реализации предложен способ лечения или предупреждения инфекции HBV у человека, имеющего инфекцию или подверженного риску ее появления, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции HBV у человека, имеющего инфекцию или подверженного риску ее появления, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения инфекции HBV, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, которые подходят для лечения инфекции HBV.

В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами.

В дополнительных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой разные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов химиотерапевтических агентов

#### *Проведение комбинационной терапии HBV*

В определенных вариантах реализации, если соединение, описанное в настоящем документе, применяют в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано выше, то компоненты композиции вводят в режиме с одновременным или последовательным введением. При последовательном введении комбинацию можно вводить за две или более операций введения.

Совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, в общем случае, относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, в результате чего терапевтически эффективные количества каждого агента присутствуют в организме пациента.

Совместное введение включает введение стандартных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения стандартных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить с интервалом несколько секунд, минут или часов относительно введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, а затем с интервалом несколько секунд или минут вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы, в других вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, с интервалом несколько секунд или минут. В некоторых вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, а затем через несколько часов (например, через 1-12 часов) вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем через несколько часов (например, через 1-12 часов) вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе.

В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, применяют в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в твердой лекарственной форме для перорального введения.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) включают в состав таблетки, которая необязательно может содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения HBV. В определенных вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения HBV.

5 В определенных вариантах реализации указанные таблетки подходят для введения один раз в день.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять или объединять с одним или более химиотерапевтическими агентами, иммуномодуляторами, иммунотерапевтическими агентами, терапевтическими антителами, терапевтическими вакцинами, биспецифическими  
10 антителами и антителоподобными терапевтическими белками (такими как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), конъюгатами антитело-лекарственное средство (ADC), генными модификаторами или генными редакторами (такими как CRISPR Cas9, нуклеазы «цинковые пальцы», хоуминг-эндонуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточными способами терапии, такими как CAR-T (химерный антигенный рецептор Т-клеток) и TCR-T  
15 (рекомбинантный Т-клеточный рецептор), или с любой их комбинацией.

В описанных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против HBV. Например, дополнительный терапевтический агент может быть выбран из группы, состоящей из комбинации лекарственных средств против HBV, других лекарственных средств для лечения HBV, ингибиторов 3-диоксигеназы (IDO), антисмысловых  
20 нуклеотидов, действующих на вирусную мРНК, модулятора аполипопротеина А1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), антагонистов хемокина CCR2, ингибиторов CD137, ингибиторов CD160, ингибиторов CD305, агониста и модулятора CD4, соединений, действующих на HBsAg, соединений, действующих на антиген ядра гепатита В (HBcAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой  
25 ДНК (кзкДНК), ингибиторов циклофилина, цитокинов, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ip14), ингибиторов ДНК-полимеразы, модулятора эндонуклеазы, эпигенетических модификаторов, агониста фарнезоидного X-рецептора, генных модификаторов или редакторов, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, антител к HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, ингибиторов репликации HBV, ингибиторов  
30 РНКазы HBV, вакцин от HBV, ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов HBx, модулятора крупного белка оболочки вируса гепатита В, стимулятора крупного белка оболочки вируса гепатита В, модулятора структурного белка гепатита В, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, ингибиторов репликации вируса гепатита  
35 В, ингибиторов структурного белка вируса гепатита, ингибитора обратной транскриптазы HIV-1, ингибитора гиалуронидазы, ингибиторов IAP, агониста IL-2, агониста IL-7, агониста иммуноглобулина, модулятора иммуноглобулина G, иммуномодуляторов, индоламина-2,

ингибиторов рибонуклеотид-редуктазы, агониста интерферона, лиганда интерферона-альфа 1, лиганда интерферона-альфа 2, модулятора лиганда интерферона-альфа 5, лиганда интерферона-альфа, модулятора лиганда интерферона-альфа, лигандов рецептора интерферона-альфа, лиганда интерферона-бета, лиганда интерферона, модулятора рецептора интерферона, лиганда интерлейкина-2, ингибиторов ірі4, ингибиторов лизиндеметилазы, ингибиторов деметилазы гистонов, ингибиторов KDM5, ингибиторов KDM1, ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов в клетках-киллерах, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, агентов генной терапии на основе микроРНК (miRNA), модуляторов Axl, модуляторов B7-H3, модуляторов B7-H4, модуляторов CD160, модуляторов CD161, модуляторов CD27, модуляторов CD47, модуляторов CD70, модуляторов GITR, модуляторов HEVEM, модуляторов ICOS, модуляторов Meig, модуляторов NKG2A, модуляторов NKG2D, модуляторов OX40, модуляторов SIRPalpha, модуляторов TIGIT, модуляторов Tim-4, модуляторов Туго, ингибиторов Na<sup>+</sup>-таурохолат-котранспортного полипептида (NTCP), ингибиторов рецептора 2B4 в естественных клетках-киллерах, стимулятора гена NOD2, ингибитора нуклеопротеина, модуляторов нуклеопротеина, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, ингибитора пептидилпролил-изомеразы, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), рекомбинантных белков скэвенджер-рецептора А (SRA), рекомбинантного тимозина альфа-1, стимулятора гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора рибонуклеазы, ингибитора полимеразы РНК ДНК, малой интерферирующей РНК (миРНК), синтетической короткошпилечной РНК (скшРНК), ингибитора гена SLC10A1, миметиков SMAC, ингибитора Src тирозинкиназы, агонистов гена стимулятора интерферона (STING), стимуляторов NOD1, ингибитора поверхностного гликопротеина Т-клеток CD28, модулятора поверхностного гликопротеина Т-клеток CD8, агониста тимозина, лиганда тимозина альфа-1, ингибиторов Tim-3, агониста TLR-3, агониста TLR-7, агониста TLR-9, стимулятора гена TLR9, модуляторов толл-подобного рецептора (TLR), ингибитора вирусной рибонуклеотид-редуктазы, нуклеаз «цинковые пальцы» или синтетических нуклеаз (TALEN) и их комбинаций.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) получают в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения HBV. В определенных вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения HBV, такой как ингибиторы 3-диоксигеназы (IDO), модулятор аполипопротеина A1, ингибиторы аргиназы, ингибиторы В- и Т-лимфоцитарного аттенуатора, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), антагонист хемокина CCR2, ингибиторы CD137, ингибиторы CD160, ингибиторы CD305, агонист и модулятор CD4, соединения, действующие на HBcAg, соединения, действующие на антиген ядра гепатита В (HBcAg), аллостерические модуляторы корового белка, ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторы циклофилина, ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ірі4), ингибитор ДНК-полимеразы, модулятор эндонуклеазы, эпигенетические модификаторы,

агонист фарнезоидного X-рецептора, ингибиторы HBsAg, ингибиторы секреции или сборки HBsAg, ингибиторы ДНК-полимеразы HBV, ингибиторы репликации HBV, ингибиторы РНКазы HBV, ингибиторы попадания вируса HBV в клетку, ингибиторы HBx, модулятор крупного белка оболочки вируса гепатита В, стимулятор крупного белка оболочки вируса гепатита В, модулятор структурного белка гепатита В, ингибиторы поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторы секреции или сборки поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторы антигена Е вируса гепатита В, ингибиторы репликации вируса гепатита В, ингибитор структурного белка вируса гепатита, ингибитор обратной транскриптазы HIV-1, ингибитор гиалуронидазы, ингибиторы IAP, агонист IL-2, агонист IL-7, иммуномодуляторы, ингибиторы индоламина-2, ингибиторы рибонуклеотид-редуктазы, лиганд интерлейкина-2, ингибиторы ipi4, ингибиторы лизин-деметилазы, ингибиторы деметилазы гистонов, ингибиторы KDM1, ингибиторы KDM5, ингибиторы члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов в клетках-киллерах, ингибиторы гена 3 активации лимфоцитов, активаторы рецептора лимфотоксина бета, модуляторы Ax1, модуляторы B7-H3, модуляторы B7-H4, модуляторы CD160, модуляторы CD161, модуляторы CD27, модуляторы CD47, модуляторы CD70, модуляторы GITR, модуляторы HEVEM, модуляторы ICOS, модуляторы Meг, модуляторы NKG2A, модуляторы NKG2D, модуляторы OX40, модуляторы SIRPalpha, модуляторы TIGIT, модуляторы Tim-4, модуляторы Tyro, ингибиторы Na<sup>+</sup>-таурохолат-котранспортного полипептида (NTCP), ингибиторы рецептора 2B4 в естественных клетках-киллерах, стимулятор гена NOD2, ингибитор нуклеопротеина, модуляторы нуклеопротеина, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибитор пептидилпролил-изомеразы, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор рибонуклеазы, ингибитор полимеразы РНК ДНК, ингибитор гена SLC10A1, миметики SMAC, ингибитор Src тирозинкиназы, агонисты гена стимулятора интерферона (STING), стимуляторы NOD1, ингибитор поверхностного гликопротеина Т-клеток CD28, модулятор поверхностного гликопротеина Т-клеток CD8, агонист тимозина, лиганд тимозина альфа-1, ингибиторы Tim-3, агонист TLR-3, агонист TLR-7, агонист TLR-9, стимулятор гена TLR9, модуляторы толл-подобного рецептора (TLR), ингибитор вирусной рибонуклеотид-редуктазы и их комбинации.

В определенных вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из комбинаций лекарственных средств от HBV, вакцин от HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов толл-подобного рецептора (TLR), лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, антисмыслового олигонуклеотида, действующего на вирусную мРНК, малой интерферирующей РНК (миРНК) и модуляторов эндонуклеазы ddRNAi, ингибиторов рибонуклеотид-редуктазы, ингибиторов

антигена Е HBV, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации HBV, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств от HBV.

#### *Комбинации лекарственных средств от HBV*

Примеры комбинаций лекарственных средств для лечения HBV включают TRUVADA® (тенофовира дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); ABX-203, ламивудин и ПЭГ-IFN-альфа; ABX-203, адефовир и ПЭГ-IFN-альфа; и INO-1800 (INO-9112 и RG7944).

#### *Другие лекарственные средства от HBV*

Примеры других лекарственных средств для лечения HBV включают альфа-гидрокситрополоны, амдоксовир, бета-гидроксицитозиновые нуклеозиды, AL-034, CCC-0975, элвуситабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, ВAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ка Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, ПЭГ-IFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловую кислоту, HepB-nRNA, сTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbama, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, JIangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, Hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, UB-551 и ZH-2N и соединения, описанные в заявке на патент США US20150210682, (Roche), заявке на патент США US2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, заявке на патент США US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), заявке на патент США US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), заявке на патент США US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO2016012470A1 (Roche), заявке на патент США US2016220586A (Roche) и заявке на патент США US2015031687A (Roche).

#### *Вакцины от HBV*

Вакцины от HBV включают как профилактические, так и терапевтические вакцины. Примеры профилактических вакцин от HBV включают Vaxelis, Hexaxim, Hepelisav, Mosquirix, вакцину DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцину DTwP-HepB-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профилактическую вакцину от гепатита В (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, рекомбинантную вакцину от гепатита В (внутримышечно, Kangtai Biological Products), рекомбинантную вакцину от гепатита В (дрожжи *Hansenula polymorpha*, внутримышечно, Hualan Biological Engineering), рекомбинантную вакцину поверхностного антигена гепатита В, Bimmugen, Euforavac, Eutravac,

anrix-DTaP-IPV-Нер В, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Нер В-Hib, Pentabio Vaksин DTP-НВ-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Нер В, Comvac, вакцину DTP-Hib-HBV, вакцину DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivax HB, GerVax, вакцину DTwP-Нер В-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-НерВ-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, вакцину rhHBsAG, пентавалентную вакцину HBI, LBVD, Infanrix HeXa и вакцину DTaP-rHB-Hib.

Примеры терапевтических вакцин от HBV включают комплекс HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Нер-В, NASVAC, abi-НВ (внутривенно), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидную вакцину (эпсилон-РА-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, вакцину im/TriGrid/антиген, адъювантную вакцину Mega-CD40L, НерВ-ν, RG7944 (INO-1800), рекомбинантную терапевтическую вакцину на основе VLP (при инфекции HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 и Lm HBV.

#### *Ингибиторы ДНК-полимеразы HBV*

Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы HBV включают адефовир (HEPSERA<sup>®</sup>), эмтрицитабин (EMTRIVA<sup>®</sup>), тенофовира дизопроксил фумарат (VIREAD<sup>®</sup>), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид фумарат, тенофовира алафенамид гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксил фумарат, сложный октадецилоксиэтиловый эфир тенофовира, CMX-157, безифовир, энтекавир (BARACLUDE<sup>®</sup>), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA<sup>®</sup>), прадефовир, клебудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-HBV<sup>®</sup>), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксил аспартат, тенофовира дизопроксил оротат и HS-10234.

#### *Иммуномодуляторы*

Примеры иммуномодуляторов включают ринтатолиמוד, имидола гидрохлорид, ингарон, dermaVir, плаквенил (гидроксихлорохин), пролейкин, гидроксимочевину, микофенолата мофетил (MPA) и его сложноэфирное производное микофенолата мофетила (MMF), WF-10, рибавирин, IL-12, INO-9112, полимер полиэтиленимин (PEI), Герон, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765, AIC-649 и IR-103.

#### *Модуляторы толл-подобного рецептора (TLR)*

Модуляторы TLR включают модуляторы TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 и TLR13. Примеры модуляторов TLR3 включают ринтатолиמוד, поли-ICLC, RIBOXXON<sup>®</sup>, Арохxim, RIBOXXIM<sup>®</sup>, IPH-33, MCT-465, MCT-475, GS-9688 и ND-1.1.

Примеры модуляторов TLR7 включают GS-9620, GSK-2245035, имиквимод, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-

30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, RG-7854 и соединения, описанные в заявках на патент США US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) и US20090047249 (Gilead Sciences).

Примеры модуляторов TLR8 включают мотолимод, резиквимод, 3М-051, 3М-052, МСТ-465, ИМО-4200, VTX-763, VTX-1463 и соединения, описанные в заявке на патент США US20140045849 (Janssen), заявке на патент США US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), заявке на патент США US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), заявке на патент США US20080234251 (Array Biopharma), заявке на патент США US20080306050 (Array Biopharma), заявке на патент США US20100029585 (Ventirx Pharma), заявке на патент США US20110092485 (Ventirx Pharma), заявке на патент США US20110118235 (Ventirx Pharma), заявке на патент США US20120082658 (Ventirx Pharma), заявке на патент США US20120219615 (Ventirx Pharma), заявке на патент США US20140066432 (Ventirx Pharma), заявке на патент США US20140088085 (Ventirx Pharma), заявке на патент США US20140275167 (Novira Therapeutics) и заявке на патент США US20130251673 (Novira Therapeutics).

Примеры модуляторов TLR9 включают ВВ-001, ВВ-006, СУТ-003, ИМО-2055, ИМО-2125, ИМО-3100, ИМО-8400, ИР-103, ИМО-9200, агатолимод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолимод (MGN-1703), литенимод и СУТ-003-QbG10.

#### *Лиганды рецептора интерферона-альфа*

Примеры лигандов рецептора интерферона-альфа включают интерферон альфа-2b (INTRON A<sup>®</sup>), пэгилированный интерферон альфа-2a (PEGASYS<sup>®</sup>), пэгилированный интерферон альфа-1b, интерферон альфа-1b (HAPGEN<sup>®</sup>), Veldona, Infracure, Roferon-A, YPEG-интерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (интерферон гамма), rSIFN-co (рекомбинантный супер-интерферон «recombinant super compound interferon»), Ypeg-интерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пэгинтерферон альфа-2b (PEG-INTRON<sup>®</sup>), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON<sup>®</sup>, интерферон альфа-n1 (HUMOFERON<sup>®</sup>), интерферон бета-1a (AVONEX<sup>®</sup>), Shaferon, интерферон альфа-2b (Аххо), Alfaferone, интерферон альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферон альфа-2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, интерферон альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), альфа-интерферон 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHer, интерферон альфа-2b (Zyudus-Cadila), интерферон альфа-2a, Ортирег А, Realfa 2B, Reliferon, интерферон альфа-2b (Amega), интерферон альфа-2b (Virchow), ропэгинтерферон альфа-2b, rHSA-IFN альфа-2a (рекомбинантный химерный белок сывороточного альбумина человека и интерферона альфа 2a), rHSA-IFN альфа 2b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пэгинтерферон альфа-2b (Amega), пэгинтерферон альфа-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN альфа-2b, SFR-9216 и Interapo (Interapa).

### *Ингибиторы гиалуронидазы*

Примеры ингибиторов гиалуронидазы включают астодример.

### *Ингибиторы поверхностного антигена гепатита В (HBsAg)*

Примеры ингибиторов HBsAg включают HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 и REP-006 и REP-9AC'.

Примеры ингибиторов секреции HBsAg включают BM601.

### *Ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4)*

Примеры ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4) включают AGEN-2041, AGEN-1884, ипилимумаб, белатацепт, PSI-001, PRS-010, Probody mAb, тремелимуаб и JHL-1155.

### *Ингибиторы циклофилина*

Примеры ингибиторов циклофилина включают CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 и соединения, описанные в патенте США US8513184 (Gilead Sciences), заявке на патент США US20140030221 (Gilead Sciences), заявке на патент США US20130344030 (Gilead Sciences) и заявке на патент США US20130344029 (Gilead Sciences).

### *Ингибиторы попадания вируса HBV в клетку*

Примеры ингибиторов попадания вируса HBV в клетку включают Myrcludex B.

### *Антисмысловые олигонуклеотиды, действующие на вирусную мРНК*

Примеры антисмысловых олигонуклеотидов, действующих на вирусную мРНК, включают ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

### *Малая интерферирующая РНК (miРНК) и ddRNAi.*

Примеры миРНК включают ТКМ-HBV (ТКМ-НерВ), ALN-HBV, SR-008, НерВ-nRNA и ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

Примеры агентов РНК-интерференции, действующих на ДНК (ddRNAi), включают ВВ-НВ-331.

### *Модуляторы эндонуклеазы*

Примеры модуляторов эндонуклеазы включают PGN-514.

### *Ингибиторы рибонуклеотид-редуктазы*

Примеры ингибиторов рибонуклеотид-редуктазы включают Trimidox.

### *Ингибиторы антигена Е HBV*

Примеры ингибиторов антигена Е HBV включают вогонин.

*Ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК)*

Примеры ингибиторов кзкДНК включают BSBI-25 и CHR-101.

*Агонисты фарнезоидного X-рецептора*

5 Примером агониста фарнезоидного X-рецептора является EYP-001.

*Антитела к HBV*

10 Примеры антител к HBV, действующих на поверхностные антигены вируса гепатита В, включают GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN и терапию полноразмерными человеческими моноклональными антителами (при вирусной инфекции гепатита В, Humabs BioMed). Примеры антител к HBV, включая моноклональные и поликлональные антитела, включают Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, игантиб, Niuliva, CT-P24, иммуноглобулин гепатита В (внутривенно, рН4, инфекция HBV, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta (BT-088), полноразмерные человеческие моноклональные антитела, такие как HBC-34.

15 *Антагонисты хемокина CCR2*

Примеры антагонистов хемокина CCR2 включают пропагерманий.

*Агонисты тимозина*

Примеры агонистов тимозина включают Thymalfasin, рекомбинантный тимозин альфа-1 (GeneScience).

20 *Цитокины*

Примеры цитокинов включают рекомбинантный IL-7, CYT-107, интерлейкин-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 и целмолейкин.

*Модуляторы нуклеопротеина*

25 Модуляторы нуклеопротеина могут представлять собой ингибиторы как коровых, так и капсидных белков HBV. Примеры модуляторов нуклеопротеина включают AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, морфотиадина мезилат, JNJ-379, RG-7907, ABI-H0731, ABI-H2158 и DVR-23.

30 Примеры ингибиторов капсида включают соединения, описанные в заявке на патент США US20140275167 (Novira Therapeutics), заявке на патент США US20130251673 (Novira Therapeutics), заявке на патент США US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), заявке на патент США US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen),

WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), заявке на патент США US20150225355 (Novira), заявке на патент США US20140178337 (Novira), заявке на патент США US20150315159 (Novira), заявке на патент США US20150197533 (Novira), заявке на патент США US20150274652 (Novira), заявке на патент США US20150259324, (Novira), заявке на патент США US20150132258 (Novira), патенте США US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche).

*Стимуляторы гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой*

Примеры стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, включают SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 и ORI-7170, RGT-100.

*Стимуляторы NOD2*

Примеры стимуляторов NOD2 включают SB-9200.

*Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)*

Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, бупарлисиб, CDZ-173, CLR-457, пиктилисиб, нератиниб, ригосертиб, ригосертиб натрия, EN-3342, TGR-1202, апельисиб, дувелисиб, IPI-549, UCB-5857, таселисиб, XL-765, гедатолисиб, ME-401, VS-5584, копанлисиб, CAI оротат, перифозин, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиб, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, пиларалисиб, BAY-1082439, пуквитиниба мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиб, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, теналисиб, воксталисиб и CLR-1401.

*Ингибиторы пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO)*

Примеры ингибиторов IDO включают эпикадостат (INCB24360), резминостат (4SC-201), индоксимод, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 и соединения, описанные в заявке на патент США US20100015178 (Incyte), заявке на патент США US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) и WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

*Ингибиторы PD-1*

Примеры ингибиторов PD-1 включают ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110 и mDX-400.

*Ингибиторы PD-L1*

Примеры ингибиторов PD-L1 включают атезолизумаб, авелумаб, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, дурвалумаб, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072 и BMS-936559.

В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с соединениями, такими как описано

в WO2018026971, заявке на патент США US20180044329, заявке на патент США US20180044305, заявке на патент США US20180044304, заявке на патент США US20180044303, заявке на патент США US20180044350, заявке на патент США US20180057455, заявке на патент США US20180057486, заявке на патент США US20180045142, WO20180044963, WO2018044783, 5 WO2018009505, WO20180044329, WO2017066227, WO2017087777, заявке на патент США US20170145025, WO2017079669, WO2017070089, заявке на патент США US2017107216, WO2017222976, заявке на патент США US20170262253, WO2017205464, заявке на патент США US20170320875, WO2017192961, WO2017112730, заявке на патент США US20170174679, WO2017106634, WO2017202744, WO2017202275, WO2017202273, WO2017202274, 10 WO2017202276, WO2017180769, WO2017118762, WO2016041511, WO2016039749, WO2016142835, WO2016142852, WO2016142886, WO2016142894 и WO2016142833.

*Рекомбинантный тимозин альфа-1*

Примеры рекомбинантного тимозина альфа-1 включают NL-004 и пэгилированный тимозин альфа-1.

15 *Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)*

Примеры ингибиторов BTK включают ABBV-105, акалабрутиниб (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, дазатиниб, ибрутиниб, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, спебрутиниб, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBR-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025 и соединения, описанные в заявке на патент 20 США US20140330015 (Ono Pharmaceutical), заявке на патент США US20130079327 (Ono Pharmaceutical) и заявке на патент США US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

*Ингибиторы KDM*

Примеры ингибиторов KDM5 включают соединения, описанные в WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), заявке на патент США US20140275092 25 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), заявке на патент США US20140371195 (Epitherapeutics) и заявке на патент США US20140371214 (Epitherapeutics), заявке на патент США US20160102096 (Epitherapeutics), заявке на патент США US20140194469 (Quanticel), заявке на патент США US20140171432, заявке на патент США US20140213591 (Quanticel), заявке на патент США US20160039808 (Quanticel), заявке на патент США US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 30 (Quanticel).

Примеры ингибиторов KDM1 включают соединения, описанные в патенте США US9186337B2 (Oryzon Genomics), и GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

*Ингибиторы репликации HBV*

Примеры ингибиторов репликации вируса гепатита В включают изотиафлудин, IQP-HBV, 35 RM-5038 и Xingantic.

### *Ингибиторы аргиназы*

Примеры ингибиторов аргиназы включают СВ-1158, С-201 и резминолат.

### *Генная терапия и клеточная терапия*

5 Генная терапия и клеточная терапия включают генетическую модификацию для сайленсинга гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузию иммунных клеток, предназначенных для замещения основной части собственной иммунной системы пациента и усиления иммунного ответа в отношении инфицированных клеток или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или поиск и уничтожение инфицированных клеток; генетические подходы для  
10 модификации клеточной активности и дальнейшего изменения восприимчивости эндогенной иммунной системы к инфекции.

### *Генные редакторы*

Система редактирования генома выбрана из группы, состоящей из: системы CRISPR/Cas9, системы нуклеазы «цинковые пальцы», системы TALEN, системы хоуминг-эндонуклеаз и системы  
15 мегануклеазы; например, разрушающей кзкДНК путем направленного отщепления и изменения одного или более вирусных генов гепатита В (HBV). Изменение (например, нокаут и/или нокаун) гена *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* или *SP* относится к (1) уменьшению или прекращению экспрессии гена *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* или *SP*, (2) нарушению функции прекорового, корового, X-протеина, крупного поверхностного белка, среднего поверхностного белка, S-протеина (также  
20 называемого антигеном HBs и HBsAg), полимеразного белка и/или сплайсированного белка гепатита В (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol и/или HBSP) или (3) снижению уровня белков HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, Pol и/или HBSP внутри клетки, в сыворотке и/или внутри паренхимы или к их удалению. Нокаун одного или более генов *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* и/или *SP* осуществляют путем направленного действия на ген(ы) в кзкДНК HBV и/или интегрированной  
25 ДНК HBV.

### *CAR-T-клеточная терапия*

Популяция иммунных эффекторных клеток создана для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен HBV. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или ЕК-клетку. В некоторых вариантах реализации Т-клетка  
30 представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

### *TCR-T-клеточная терапия*

Т-клетки, экспрессирующие специфические Т-клеточные рецепторы HBV. TCR-T-клетки созданы для направленного действия на пептиды, выделенные из HBV, присутствующие на  
35 поверхности клеток, инфицированных вирусом.

T-клетки, экспрессирующие поверхностный антиген HBV (HBsAg)-специфические TCR.

TCR-T-клеточная терапия, направленная на лечение HBV, например, LTCR-H2-1.

#### *Комбинационная терапия HBV*

В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксил фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®). В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксил фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®). В одном из вариантов реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

#### *Комбинационная терапия с использованием ингибитора ДНК-полимеразы HBV*

В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV. В другом конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции и сборки HBsAg, соединений, действующих на HBsAg, ингибиторов циклофилина, вакцин от HBV, ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов NTCP, бессмысленного олигонуклеотида, действующего на вирусную мРНК, миРНК, агентов генной терапии микроРНК, модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотид-редуктазы, ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, рекомбинантных белков SRA, ингибиторов src-киназы, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, скшРНК, антител к HBV, включая антитела к HBV, действующие на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®,

TandAbs<sup>®</sup>, производные Fab или TCR-подобные антитела), антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеина (модуляторов корового или капсидного белка HBV), стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов аргиназы, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина бета, ингибиторов рецептора 2B4 в естественных клетках-киллерах, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторов CD137, ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов в клетках-киллерах, ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов ВТК, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRPalpha, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, эпигенетических модификаторов, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Туго, генных модификаторов или редакторов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), нуклеазы «цинковые пальцы» или синтетические нуклеазы (TALEN), ингибиторов IAP, миметиков SMAC, ингибиторов KDM5, ингибиторов IDO и ингибиторов репликации вируса гепатита В.

В другом конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV, одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин от HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, действующие на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs<sup>®</sup>, DUOBODIES<sup>®</sup>, BITES<sup>®</sup>, XmAbs<sup>®</sup>, TandAbs<sup>®</sup>, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов ккДНК, антител к HBV, действующих на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, агентов генной терапии на основе микроРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеина (модуляторов корового или капсидного белка HBV).

В другом конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом,

выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин от HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, действующие на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs<sup>®</sup>, DUOBODIES<sup>®</sup>, BITES<sup>®</sup>, XmAbs<sup>®</sup>, TandAbs<sup>®</sup>, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

В другом конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, действующих на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, агентов генной терапии на основе микроРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеина (ингибиторы корового или капсидного белка HBV).

#### *Комбинационная лекарственная терапия HBV*

В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA<sup>®</sup>), тенофовира дизопроксил fumarата (VIREAD<sup>®</sup>), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE<sup>®</sup>), телбивудина (TYZEKA<sup>®</sup>) или ламивудина (EPIVIR-HBV<sup>®</sup>), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, соединений, действующих на HBsAg, ингибиторов циклофилина, вакцин от HBV, ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, действующего на вирусную мРНК, миРНК, агентов генной терапии на основе микроРНК, модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотид-редуктазы, ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, рекомбинантных белков SRA, ингибиторов src-киназы, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, скшРНК, антител к HBV, включая антитела к HBV, действующие на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs<sup>®</sup>, DUOBODIES<sup>®</sup>, BITES<sup>®</sup>, XmAbs<sup>®</sup>, TandAbs<sup>®</sup>, производные Fab и TCR-подобные антитела), антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеина (модуляторы корового или капсидного белка HBV), стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных

рецепторов, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов IDO, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов аргиназы, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина бета, ингибиторов рецептора 2B4 в естественных клетках-киллерах, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов ірі4, ингибиторов CD137, ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов в клетках-киллерах, ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора, эпигенетических модификаторов, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, ингибиторов BTK, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRPalpha, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Tуго, генетическим модификаторов или редакторов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), нуклеазы «цинковые пальцы» или синтетические нуклеазы (TALEN), ингибиторов IAP, миметиков SMAC, ингибиторов KDM5 и ингибиторов репликации вируса гепатита В.

В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA<sup>®</sup>), тенофовира дизопроксил fumarата (VIREAD<sup>®</sup>), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE<sup>®</sup>), телбивудина (TYZEKA<sup>®</sup>) или ламивудина (EPIVIR-HBV<sup>®</sup>), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из пэгинтерферона альфа-2b (PEG-INTRON<sup>®</sup>), MULTIFERON<sup>®</sup>, интерферона альфа-1b (HAPGEN<sup>®</sup>), интерферона альфа-2b (INTRON A<sup>®</sup>), пэгилированного интерферона альфа-2a (PEGASYS<sup>®</sup>), интерферона альфа-n1 (HUMOFERON<sup>®</sup>), рибавирина, интерферона бета-1a (AVONEX<sup>®</sup>), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, интерферона альфа-2b (AXXO), Alfaferone, интерферона альфа-2b (BioGeneric Pharma), Feron, интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, интерферона альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), альфа-интерферона 2b, Kalferon, Pegnano, FeronSure, PegiHep, интерферона альфа-2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферона альфа-2b (Amega), интерферона альфа-2b (Virchow), пэгинтерферона альфа-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина.

В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксил фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин от HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, действующие на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксил фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, действующих на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, агентов генной терапии на основе микроРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеина (модуляторы корового или капсидного белка HBV).

В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксил фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®); одним, двумя или тремя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин от HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, действующие на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®,

TandAbs<sup>®</sup>, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2; и одним или двумя дополнительными терапевтическими  
5 агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, действующих на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, агентов генной терапии на основе микроРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеина (модуляторы корового или капсидного белка HBV).

10 В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA<sup>®</sup>), тенофовира дизопроксил fumarата (VIREAD<sup>®</sup>), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата,  
15 энтекавира (BARACLUDE<sup>®</sup>), телбивудина (TYZEKA<sup>®</sup>) или ламивудина (EPIVIR-HBV<sup>®</sup>); одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин от HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, действующие на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные»  
20 терапевтические белки (такие как DARTs<sup>®</sup>, DUOBODIES<sup>®</sup>, BITES<sup>®</sup>, XmAbs<sup>®</sup>, TandAbs<sup>®</sup>, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2; и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы,  
25 состоящей из ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, действующих на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, агентов генной терапии на основе микроРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеина (модуляторы корового или капсидного белка HBV).

30 В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA<sup>®</sup>), тенофовира дизопроксил fumarата (VIREAD<sup>®</sup>), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE<sup>®</sup>), телбивудина (TYZEKA<sup>®</sup>) или ламивудина (EPIVIR-HBV<sup>®</sup>); и одним,  
35 двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR7, модуляторов TLR8, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин от HBV, антител к HBV,

включая антитела к HBV, действующие на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs<sup>®</sup>, DUOBODIES<sup>®</sup>, BITES<sup>®</sup>, XmAbs<sup>®</sup>, TandAbs<sup>®</sup>, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO, стимуляторов NOD2, ингибиторов попадания вируса HBV в клетку, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, миРНК, агентов генной терапии на основе микроРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеина (модуляторы корового или капсидного белка HBV).

10 В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с соединениями, описанными в опубликованной заявке на патент США №2010/0143301 (Gilead Sciences), опубликованной заявке на патент США №2011/0098248 (Gilead Sciences), опубликованной заявке на патент США №2009/0047249 (Gilead Sciences), патенте США №8722054 (Gilead Sciences), опубликованной заявке на патент США №2014/0045849 (Janssen), опубликованной заявке на патент США №2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), опубликованной заявке на патент США №2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), опубликованной заявке на патент США №2008/0234251 (Array Biopharma), опубликованной заявке на патент США №2008/0306050 (Array Biopharma), опубликованной заявке на патент США №2010/0029585 (Ventirx Pharma), опубликованной заявке на патент США №2011/0092485 (Ventirx Pharma), заявке на патент США US2011/0118235 (Ventirx Pharma), опубликованной заявке на патент США №2012/0082658 (Ventirx Pharma), опубликованной заявке на патент США №2012/0219615 (Ventirx Pharma), опубликованной заявке на патент США №2014/0066432 (Ventirx Pharma), опубликованной заявке на патент США №2014/0088085 (Ventirx Pharma), опубликованной заявке на патент США №2014/0275167 (Novira Therapeutics), опубликованной заявке на патент США №2013/0251673 (Novira Therapeutics), патенте США №8513184 (Gilead Sciences), опубликованной заявке на патент США №2014/0030221 (Gilead Sciences), опубликованной заявке на патент США №2013/0344030 (Gilead Sciences), опубликованной заявке на патент США №2013/0344029 (Gilead Sciences), заявке на патент США US20140275167 (Novira Therapeutics), заявке на патент США US20130251673 (Novira Therapeutics), опубликованной заявке на патент США №2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), опубликованной заявке на патент США №2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), заявке на патент США US20150225355 (Novira), заявке на патент США US20140178337 (Novira), заявке на патент США US20150315159 (Novira), заявке на патент США US20150197533 (Novira), заявке на патент США US20150274652 (Novira), заявке на патент США US20150259324, (Novira), заявке на патент США

US20150132258 (Novira), патенте США US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), заявке на патент США US20100015178 (Incyte), заявке на патент США US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), опубликованной заявке на патент США №2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), опубликованной заявке на патент США №2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), опубликованной заявке на патент США №2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), заявке на патент США US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), заявке на патент США US20140371195 (Epitherapeutics) и заявке на патент США US20140371214 (Epitherapeutics), заявке на патент США US20160102096 (Epitherapeutics), заявке на патент США US20140194469 (Quanticel), заявке на патент США US20140171432, заявке на патент США US20140213591 (Quanticel), заявке на патент США US20160039808 (Quanticel), заявке на патент США US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), патенте США US9186337B2 (Oryzon Genomics), и другими лекарственными средствами для лечения HBV и их комбинациями.

15 В определенных вариантах реализации соединение, такое как описано в настоящем документе (например, любое соединение формулы I), можно применять в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами при любом вводимом количестве соединения формулы (I) (например, от 10 мг до 1000 мг соединения).

20 В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 5-30 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 25  
25 15-30 или 10-30 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 10 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем  
30 документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 25 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Соединение, такое как описано в настоящем документе (например, соединение формулы I), можно применять в комбинации с агентами, предложенными в настоящем документе, при любом вводимом количестве соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения), как и в  
35 случае если бы каждая комбинация дозировок была указана конкретно и по отдельности.

В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 100-400 мг тенофовира

дизопроксил фумарата, тенофовира дизопроксил гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В определенных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 100 мг – 150 мг; 100 мг – 200 мг; 100 мг – 250 мг; 100 мг – 300 мг; 100 мг – 350 мг; 150 мг – 200 мг; 150 мг – 250 мг; 150 мг – 300 мг; 150 мг – 350 мг; 150 мг – 400 мг; 200 мг – 250 мг; 200 мг – 300 мг; 200 мг – 350 мг; 200 мг – 400 мг; 250 мг – 350 мг; 250 мг – 400 мг; 350 мг – 400 или 300 мг – 400 мг тенофовира дизопроксил фумарата, тенофовира дизопроксил гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В определенных вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 300 мг тенофовира дизопроксил фумарата, тенофовира дизопроксил гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В определенных вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 250 мг тенофовира дизопроксил фумарата, тенофовира дизопроксил гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В определенных вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 150 мг тенофовира дизопроксил фумарата, тенофовира дизопроксил гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Соединение, такое как описано в настоящем документе (например, соединение формулы I), можно применять в комбинации с агентами, предложенными в настоящем документе, при любом вводимом количестве соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения), как и в случае если бы каждая комбинация дозировок была указана конкретно и по отдельности.

В одном из вариантов реализации предложены наборы, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя или от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами.

Содержание всех патентов США, опубликованных заявок на патент США, заявок на патент США, зарубежных патентов, заявок на зарубежный патент и непатентных публикаций, на которые ссылаются в настоящем описании, включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок, если они не противоречат настоящему описанию.

Любая фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем изобретении, может применяться в наборах так же, как и в случае, если бы было конкретным образом отдельно указано, что любая и каждая композиция может применяться в наборе.

### *Изделия*

Предложены изделия, содержащие контейнер, в котором содержатся соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Изделие может представлять собой бутылку, пробирку, ампулу, сменное устройство для одноразового введения и т.д., содержащие фармацевтическую композицию, предложенную в настоящем изобретении. Контейнер может быть изготовлен из различных

материалов, таких как стекло или пластик, а согласно одному из аспектов также содержит этикетку, размещенную на контейнере или прилагающуюся к нему, на которой содержится руководство по применению в лечении рака или воспалительных состояний.

5 Следует понимать, что активный ингредиент может быть упакован в любой материал, который может обеспечивать приемлемую химическую и физическую стабильность, такой как упаковка из алюминиевой фольги.

Также предложены стандартные лекарственные формы фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

10 Любую фармацевтическую композицию, предложенную в настоящем изобретении, можно применять в изделиях так же, как и в случае, если бы было конкретным образом отдельно указано, что любая и каждая композиция может применяться в изделии.

Также предложен набор, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, этикетку и/или инструкции по применению соединения в лечении заболевания или состояния, опосредованного активностью PD-1, PD-L1 или взаимодействием PD-1/PD-L1.

20 Также предложено изделие, содержащее соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или сольват и контейнер. В одном из вариантов реализации контейнер может представлять собой пробирку, бутылку, ампулу, предварительно наполненный шприц или пакет для внутривенного введения.

25 Составы соединения(-ий) согласно настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (I) или комбинации соединения формулы (I) и дополнительного агента, можно получать путем смешений указанных соединений или их солей с одним или более нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями и/или разбавителями и/или адъювантами, которые в целом называют в настоящем документе вспомогательными веществами или веществами-носителями. Соединения согласно изобретению можно вводить любым подходящим способом, предпочтительно в виде фармацевтической композиции, предназначенной для указанного способа, и в терапевтически эффективной дозе. Соединения или комбинацию соединений согласно изобретению можно доставлять перорально, трансмукозально, парентерально, включая внутрисосудистое, внутривенное, интраперитонеальное, подкожное, внутримышечное введение, и интраназально в лекарственных составах, содержащих традиционные фармацевтические вспомогательные вещества.

35 В одном из вариантов реализации комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного агента, подходящего для лечения рака, может быть получена в виде состава с фиксированной дозой или комбинированной дозой в форме таблетки, капсулы или предварительно смешанного раствора для в.в. введения. В другом варианте

реализации комбинация с фиксированной дозой предпочтительно содержит соединение формулы (I) и дополнительный противораковый агент. Другие составы с фиксированной дозой могут включать предварительно смешанные жидкости, суспензии, эликсиры, распыляемые аэрозоли или пластыри. В настоящем документе составы с фиксированной дозой или комбинированной дозы используют в качестве синонимов одновременного совместного введения активных ингредиентов, т.е. соединения (I) и по меньшей мере одного дополнительного агента.

### *Синтез*

Соединения согласно изобретению могут быть получены способами, описанными в настоящем документе, и с использованием их традиционных модифицированных вариантов, которые будут понятны с учетом настоящего описания, и способами, хорошо известными в данной области техники. Помимо способов, описанных в настоящем документе, можно применять традиционные и хорошо известные способы синтеза. Синтез типовых соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, например, соединений, имеющих структуры, описанные одной или более формулами (I) или другими формулами, или соединений, описанных в настоящем документе, может быть осуществлен согласно описанию последующих примеров. Реагенты, если они доступны, могут быть приобретены в коммерческих источниках, например, в Sigma Aldrich или у других химических поставщиков.

### **Общие способы синтеза**

Типовые варианты реализации соединений согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы согласно общим схемам реакций и/или примерам, описанным ниже. С учетом настоящего описания будет понятно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных веществ на другие вещества, имеющие схожие структуры, для получения продуктов, которые различаются соответствующим образом. Описания способов синтеза приведены, чтобы предложить различные примеры способов изменения исходных веществ для получения соответствующих продуктов. Исходные вещества, как правило, получают из коммерческих источников или синтезируют опубликованными способами, для синтеза соединений, которые являются вариантами реализации настоящего изобретения, изучение структуры синтезируемого соединения позволит определить вид каждой группы-заместителя. Простое изучение формы конечного продукта в общем случае позволяет однозначно определить вид исходных веществ с учетом примеров, приведенных в настоящем документе. Обозначения групп (например,  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ), используемые на реакционных схемах в настоящем документе, приведены исключительно для иллюстрации и, если не указано иное, не обязательно должны совпадать по названию или функции с обозначениями, используемыми в каких-либо других фрагментах для описания соединений формулы (I) или их аспектов или фрагментов.

## Параметры реакций синтеза

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены из легко доступных исходных веществ с использованием, например, последующих общих способов и процедур. Следует понимать, что если указаны типовые или предпочтительные условия способа (т.е. температура взаимодействия, продолжительность, мольное отношение реагентов, растворители, давление и т.д.); то другие условия способа также можно использовать, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут быть различными в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но указанные условия могут быть определены специалистом в рамках традиционных способов оптимизации.

Кроме того, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что для предотвращения вступления определенных функциональных групп в нежелательные реакции могут требоваться традиционные защитные группы. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для введения и удаления защиты конкретных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, различные защитные группы описаны в T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3е издание, Wiley, New York, и по ссылкам, указанным в данном документе.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при желании указанные соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т.е. отдельных энантиомеров или диастереомеров или смесей, обогащенных одним из стереоизомеров. Все указанные стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены, например, с использованием оптически активных исходных веществ или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области техники. В качестве альтернативы, рацемические смеси указанных соединений можно разделять с использованием, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих агентов и т.д.

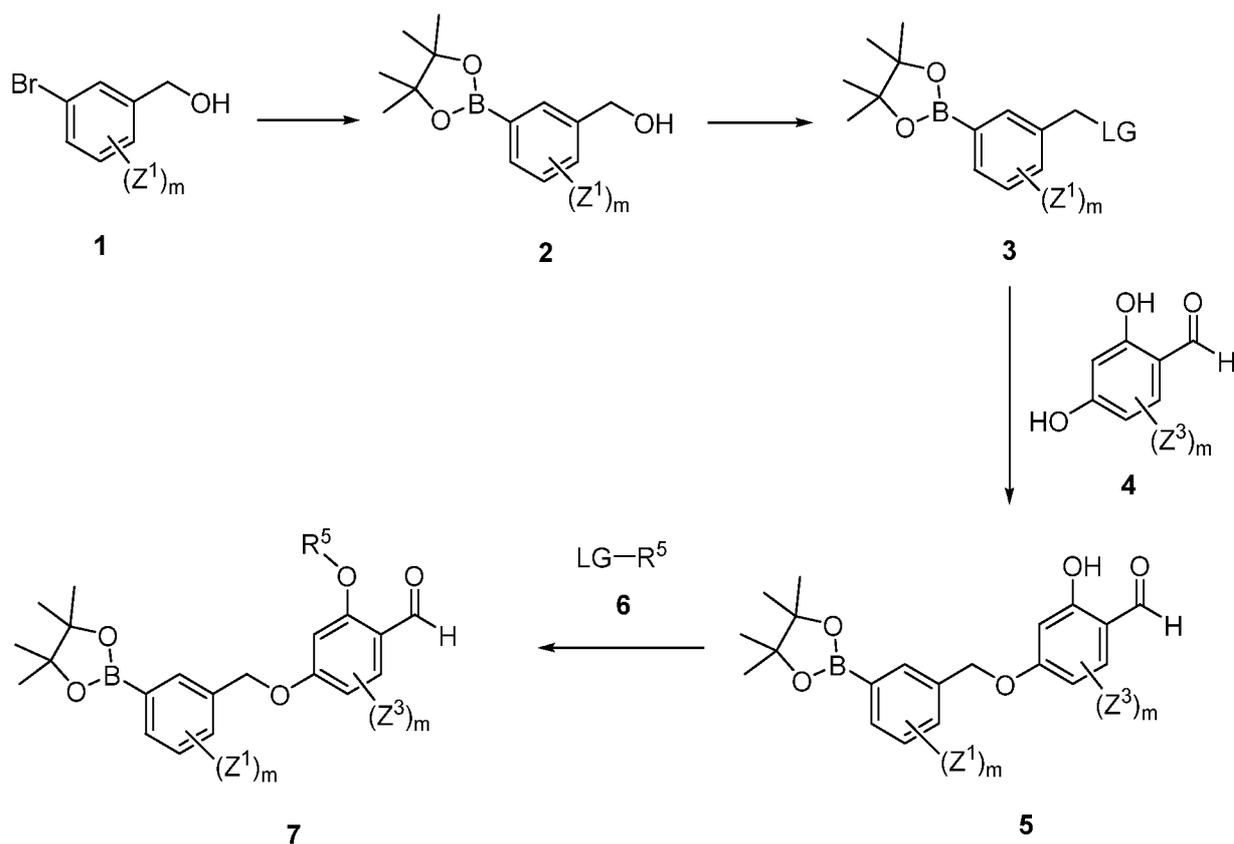
Исходные вещества для последующих реакций в общем случае представляют собой известные соединения или могут быть получены известными способами или с использованием их очевидных модификаций. Например, многие исходные вещества доступны у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Другие могут быть получены способами или с использованием их очевидных модификаций, описанными в стандартной справочной литературе, такой как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, тома 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, тома 1-5, и Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, тома 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5<sup>е</sup> издание, 2001), и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» относятся к растворителю, который является инертным в условиях описанной реакции, в которой его используют (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилформамид («ДМФ»), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и т.д.). Если не указано обратное, растворители, применяемые в реакциях в настоящем изобретении, представляют собой инертные органические растворители, а взаимодействия проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота.

Термин «q.s.» обозначает добавление количества, достаточного для обеспечения указанной функции, например, для доведения раствора до желательного объема (т.е. 100%).

Соединения, такие как описано в настоящем документе, могут быть получены согласно общим схемам, приведенным ниже. На схеме 1 показан общий способ синтеза строительного блока 7.

Схема 1



Подходящий замещенный 3-бромбензиловый спирт (1) превращают в сложный боронатный эфир (2) в стандартных условиях (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) с использованием подходящего платинового катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как ацетат калия, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, при нагревании. Спирт превращают в уходящую группу, такую как мезилат, хлорид, бромид или йодид (3), которую используют для селективного

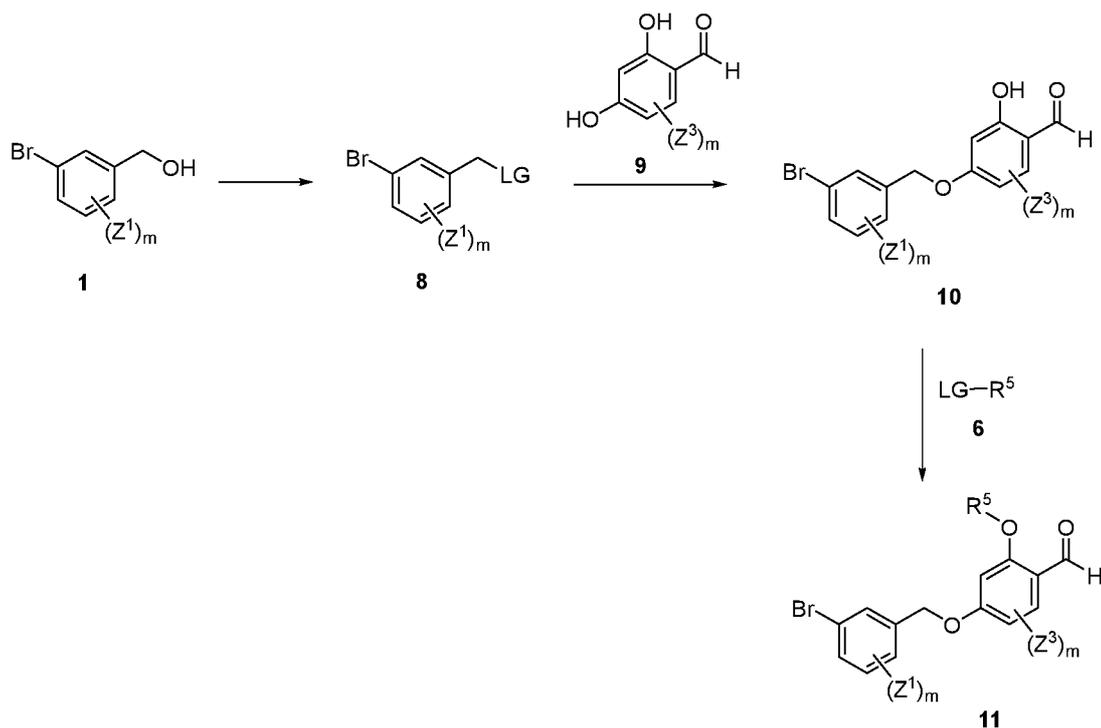
алкилирования дигидроксibenзальдегида (4) с использованием слабого основания, такого как бикарбонат натрия. Вторую гидроксильную группу алкилируют соответствующим алкилирующим агентом (6) с получением строительного блока (7).

В последующих схемах  $Z^1$  представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-OC_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил и  $-C_{1-6}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил, где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $OR^a$ , галогена и циано;  $Z^3$  представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ , причем алкильная, алкенильная, алкинильная,  $C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил- $CN$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и гетероарильная или гетероциклическая группа могут быть окислены по атому азота с образованием N-оксида или окислены по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;  $R^5$  может представлять собой любой соответствующий заместитель при Q, как определено в настоящем документе, такой как

$$-V-L^2-\textcircled{A}$$
 или  $R^a$ ; а остальные переменные такие, как определено в настоящем документе.

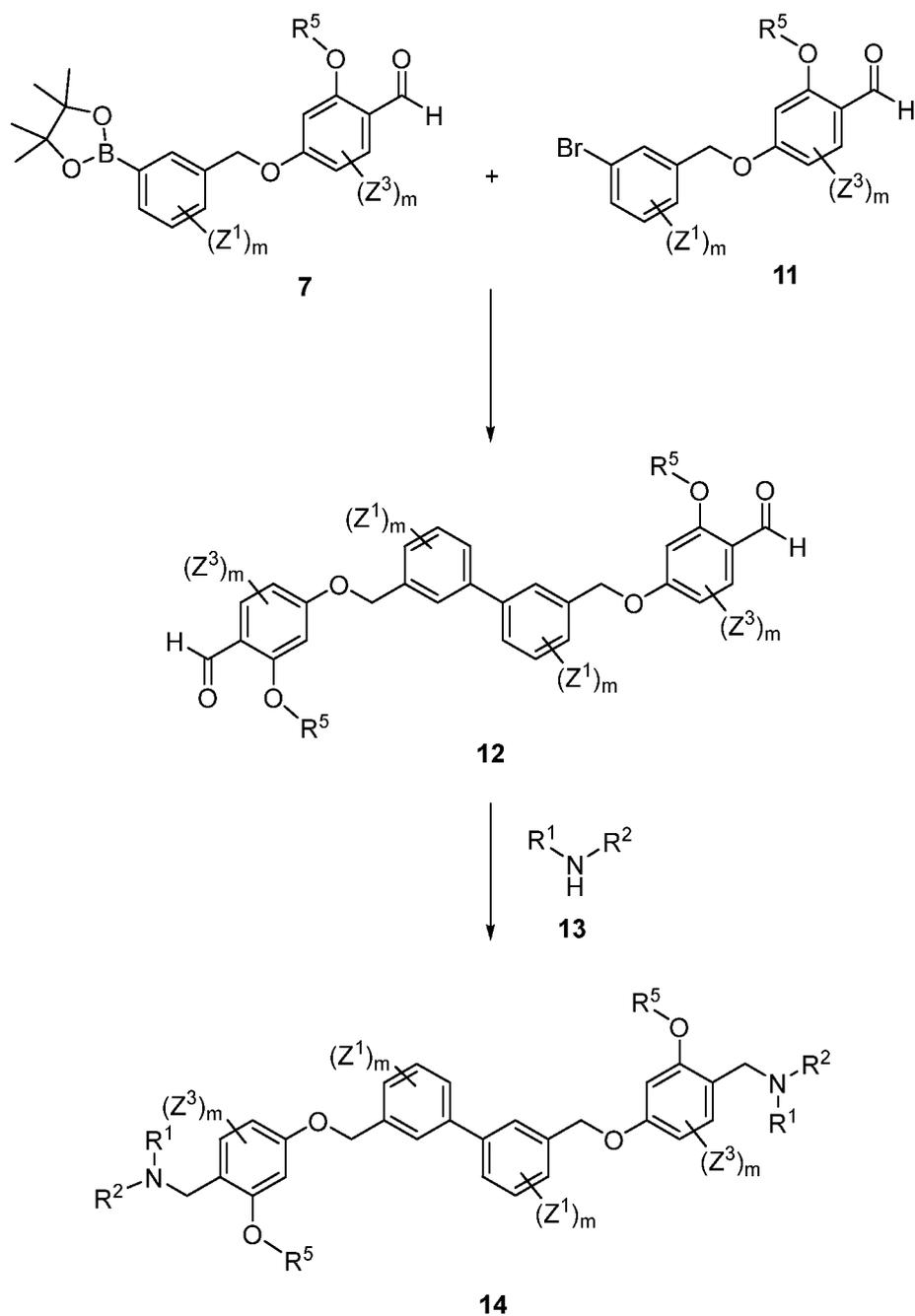
На схеме 2 показан общий способ синтеза строительного блока (11) с использованием химических реакций, схожих с показанными на схеме 1.

## Схема 2



Можно проводить сочетание строительных блоков (7) и (11) в катализируемой палладием реакции с получением диальдегида (12) (схема 3). Например, проводят сочетание сложного боронового эфира (7) с партнером по сочетанию (11) с использованием палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , с получением (14). Опосредованные палладием реакции кросс-сочетания, которые позволяют получать биарилы, но с использованием альтернативных партнеров по сочетанию и реагентов, включают, например, реакции Негиси, Кумада и Стилле. Диальдегид (12) обрабатывают в условиях восстановительного аминирования в присутствии соответствующего амина с получением целевого соединения (14). Восстановители, которые можно применять в указанной реакции, включают, но не ограничиваются ими, цианоборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия, комплекс боран-пиколин, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, или без нее в различных растворителях и смесях растворителей, включая, но не ограничиваясь ими,  $\text{N,N}$ -диметилформамид, метанол, этанол и диметилсульфоксид.

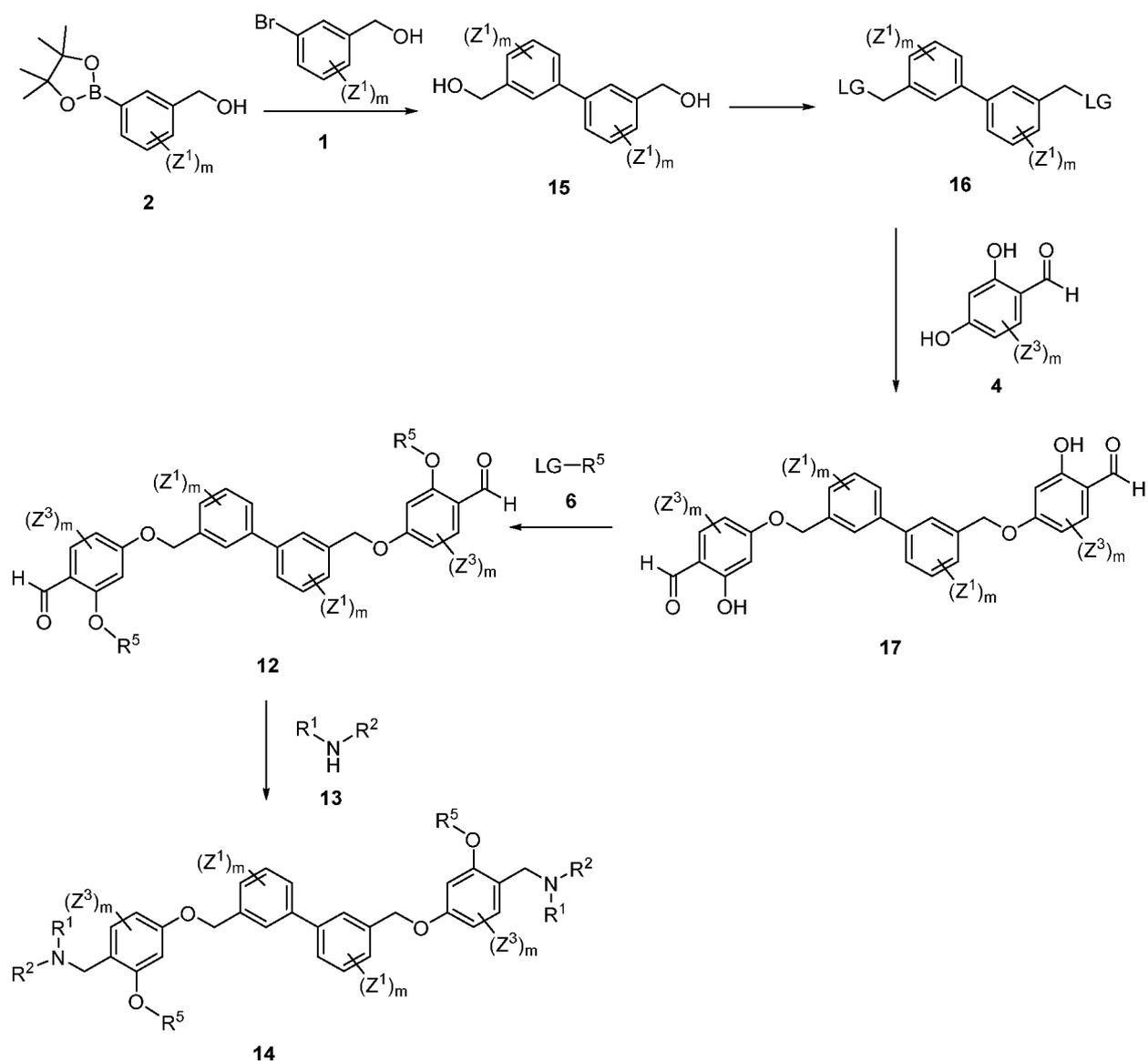
Схема 3



В качестве альтернативы, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены, как показано на схеме 4, с использованием химических реакций, схожих с описанными

5 выше.

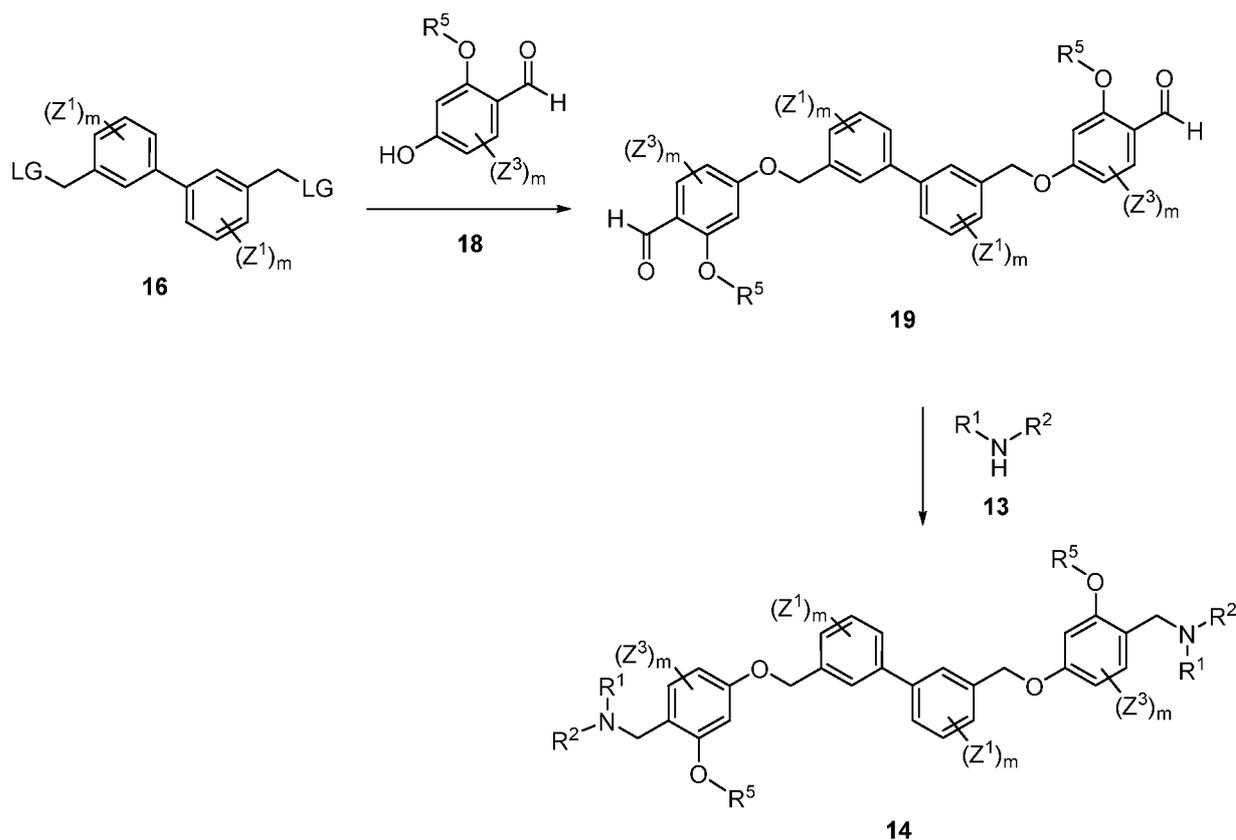
Схема 4



В качестве альтернативы полученный предварительно подходящий замещенный фенол (27)

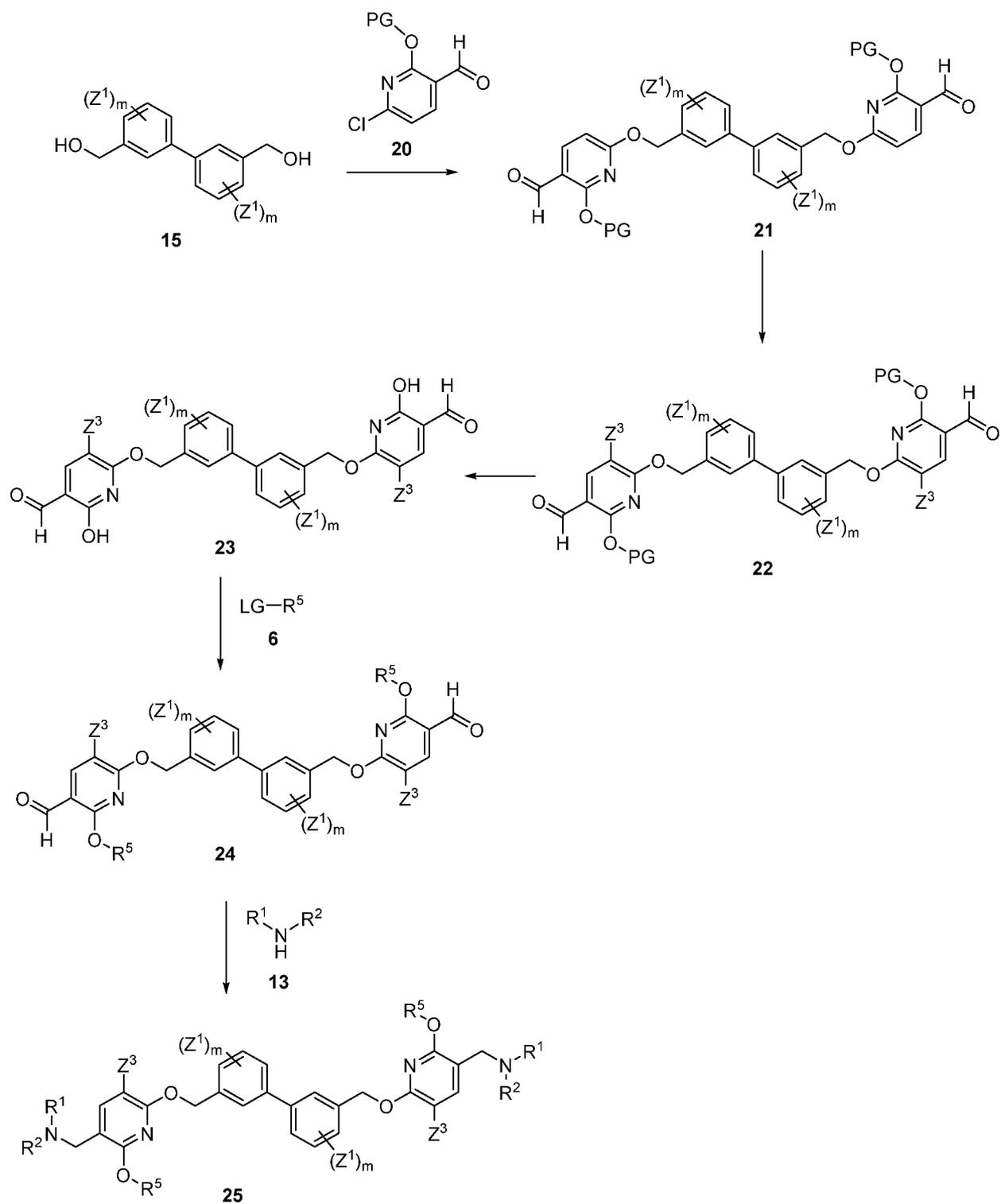
5 можно применять в реакции диалкилирования (схема 5).

### Схема 5



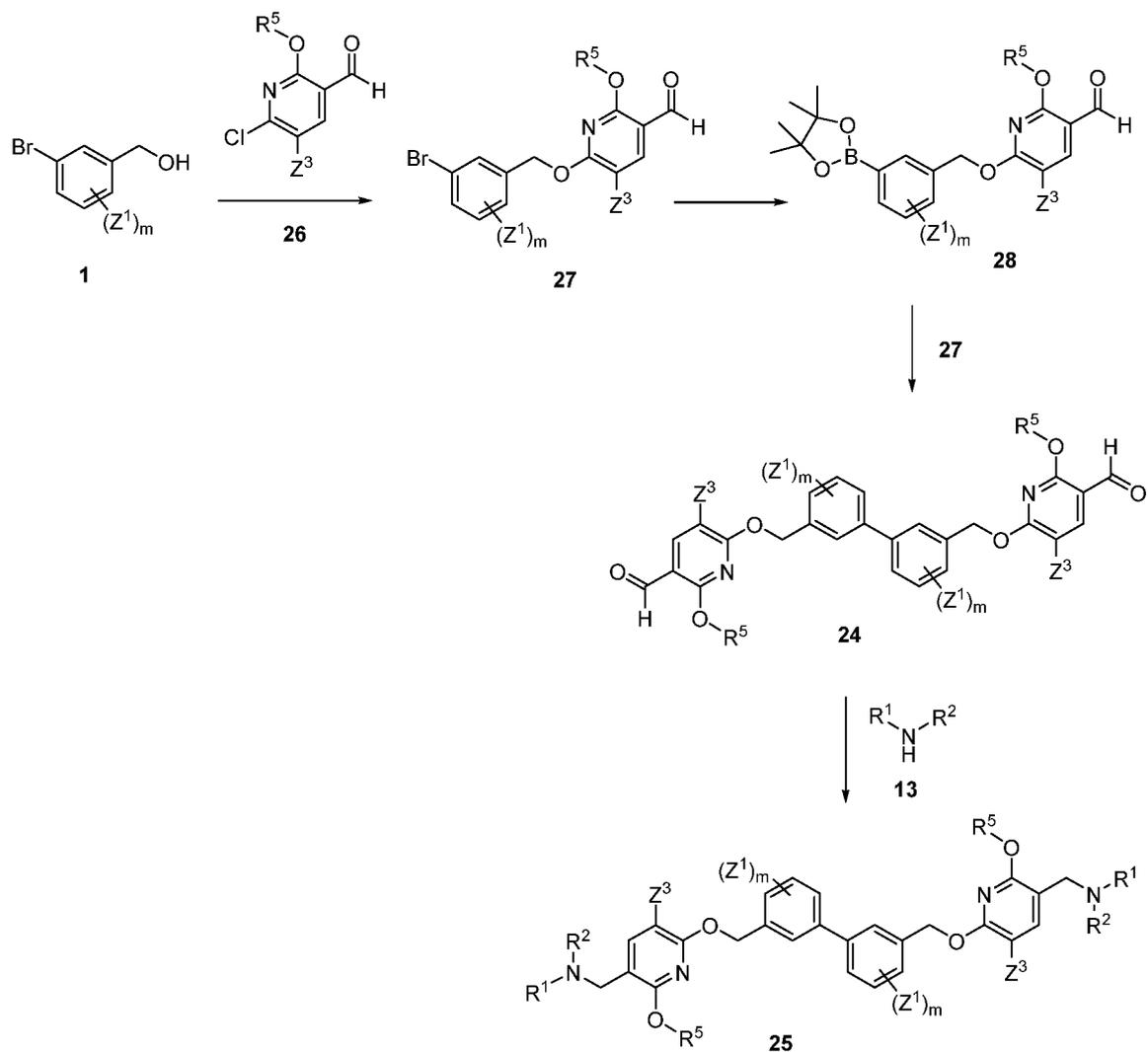
На схеме 6 показан общий способ синтеза пиридинсодержащих соединений. Можно проводить сочетание бис-бензилового спирта с подходящим замещенным 2-хлорпиридином (20) с использованием сильного основания, такого как гидрид натрия при нагревании или, в качестве альтернативы, в условиях реакции сочетания, катализируемой переходным металлом (как описано в литературе, например, в условиях синтеза простого эфира по Ульману, в котором используют катализаторы на основе меди, и реакции Бухвальда-Хартвига, в которой используют палладиевый катализатор, такой как  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , подходящий лиганд, такой как XPhos, в присутствии основания, такого как карбонат цезия), с получением (21). При желании можно вводить галоген ( $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) в реакции электрофильного ароматического замещения с использованием N-галогенсукцинимид, Palau'Chlor, брома или схожего агента с получением (22). После удаления защитной группы алкилируют гидроксипиридин (23) подходящим алкилирующим агентом (6) с получением диальдегида (24). Затем превращают диальдегид (24) в целевое соединение (25) с использованием соответствующего амина (13) в условиях восстановительного аминирования.

Схема 6



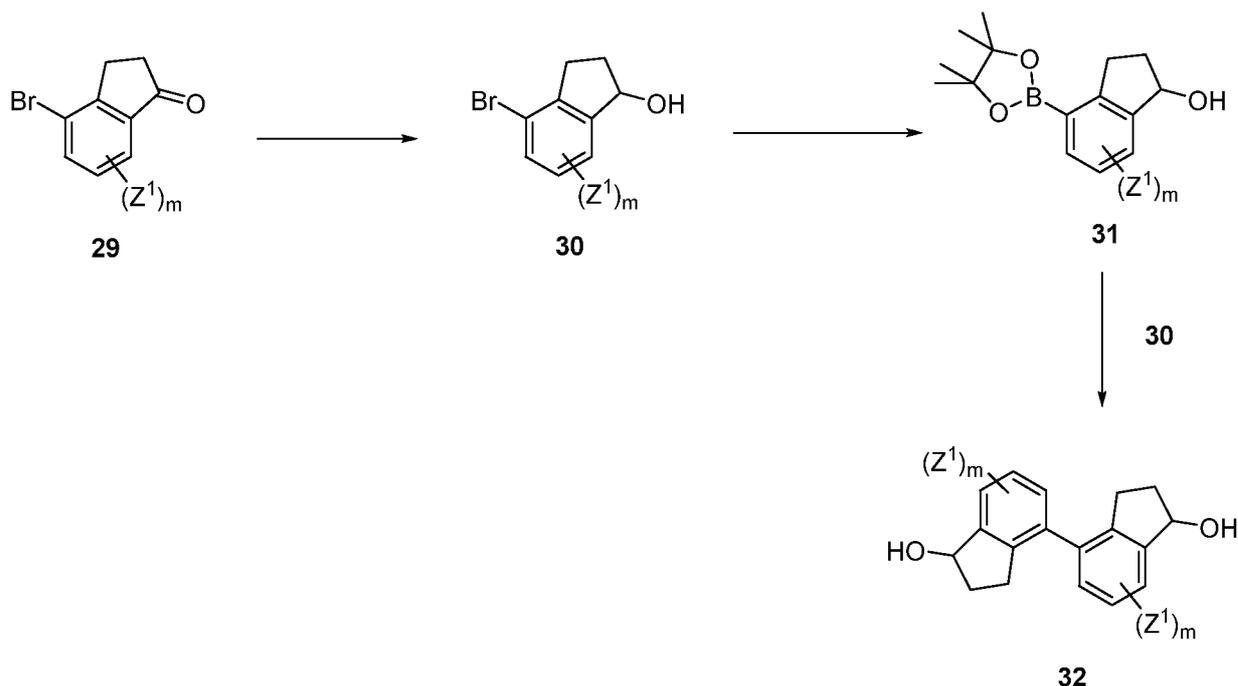
В качестве альтернативы (схема 7), можно проводить сочетание замещенного 2-хлорпиридина (26) с замещенным 3-бромбензиловым спиртом (1) с использованием сильного основания (такого как гидрид натрия) при нагревании, а затем проводить борилирование и образование биарила с получением диальдегида (24). Целевое соединение (25) может быть получено, как описано на схеме 6.

Схема 7



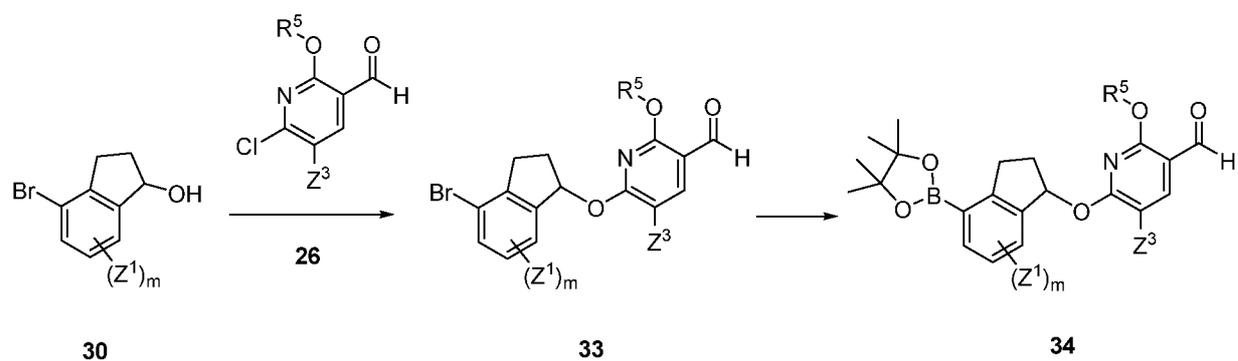
5      Общий способ синтеза бис-инданолов показан на схеме 8. Подходящий замещенный броминданон (29) восстанавливают до инданола (30) в любых из множества доступных условий восстановления (боргидрид натрия, алюмогидрид лития и т.д.). Если желателен энантиомерно обогащенный продукт (30), то также доступны условия асимметрического восстановления, например, CBS восстановление по Кори. Борилирование и последующее сочетание с биарилом, катализируемое переходным металлом, приводят к получению бис-инданола (32), который можно дополнительно обрабатывать с получением целевых соединений, как показано на схемах 4, 5 и 6.

Схема 8



Можно проводить сочетание бромиданола (30) с замещенным 2-хлорпиридином (26) с использованием сильного основания, такого как гидрид натрия, при нагревании или, в качестве альтернативы, в условиях реакции сочетания, катализируемой переходным металлом (как описано в литературе, например, в условиях синтеза простого эфира по Ульману, в котором используют катализаторы на основе меди, и реакции Бухвальда-Хартвига, в которой используют палладиевый катализатор, такой как Pd(dba)<sub>2</sub>, лиганд, такой как XPhos, в присутствии основания, такого как карбонат цезия), и необязательно последующее борилирование с получением строительных блоков (33) и (34) (схема 9).

Схема 9

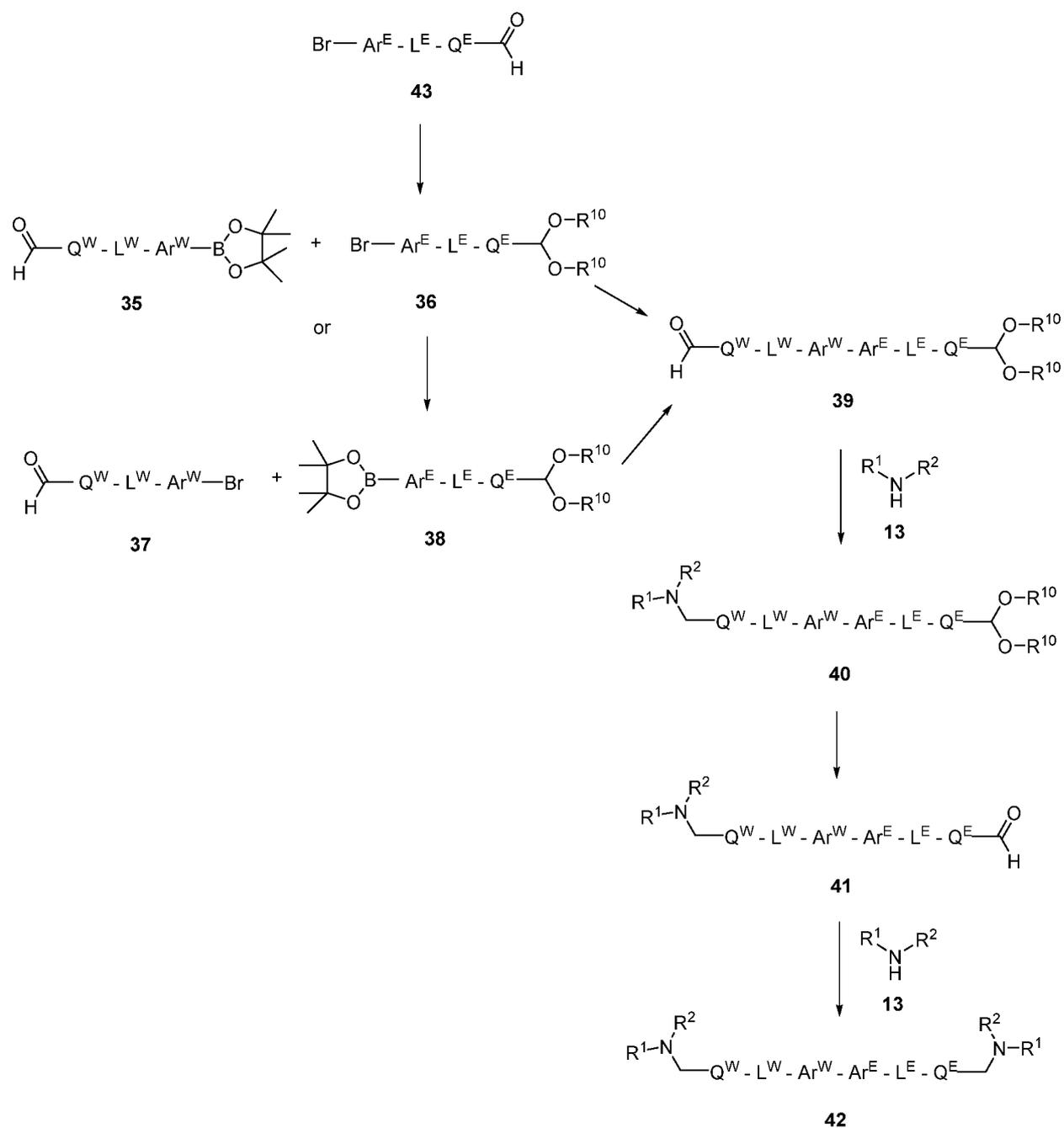


Общий способ синтеза несимметричных соединений показан на схеме 10 (R<sup>10</sup> представляет собой алкил). Можно проводить сочетание строительных блоков (35) и (36), а также (37) и (38), в катализируемой палладием реакции с получением (39). Проводят сочетание сложного боронового эфира (35 или 38) с соответствующим партнером по сочетанию (36 или 37) с использованием палладиевого катализатора, такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, с получением (39). Опосредованные палладием

реакции кросс-сочетания, которые позволяют получать связь  $Ar^E-Ar^W$ , но с использованием альтернативных партнеров по сочетанию и реагентов, включают, например, реакции Негиси, Кумада и Стилле. (36) может быть получено из (43) в стандартных условиях получения ацетала из альдегида и может быть превращено в боронат (38) в стандартных условиях борилирования.

5. Обработка (39) подходящим амином (13) в условиях восстановительного аминирования приводит к получению (40). Удаление защитных групп в ацетале в кислотных условиях и последующее второе восстановительное аминирование с использованием другого амина приводит к получению несимметричного соединения (42).

### Схема 10

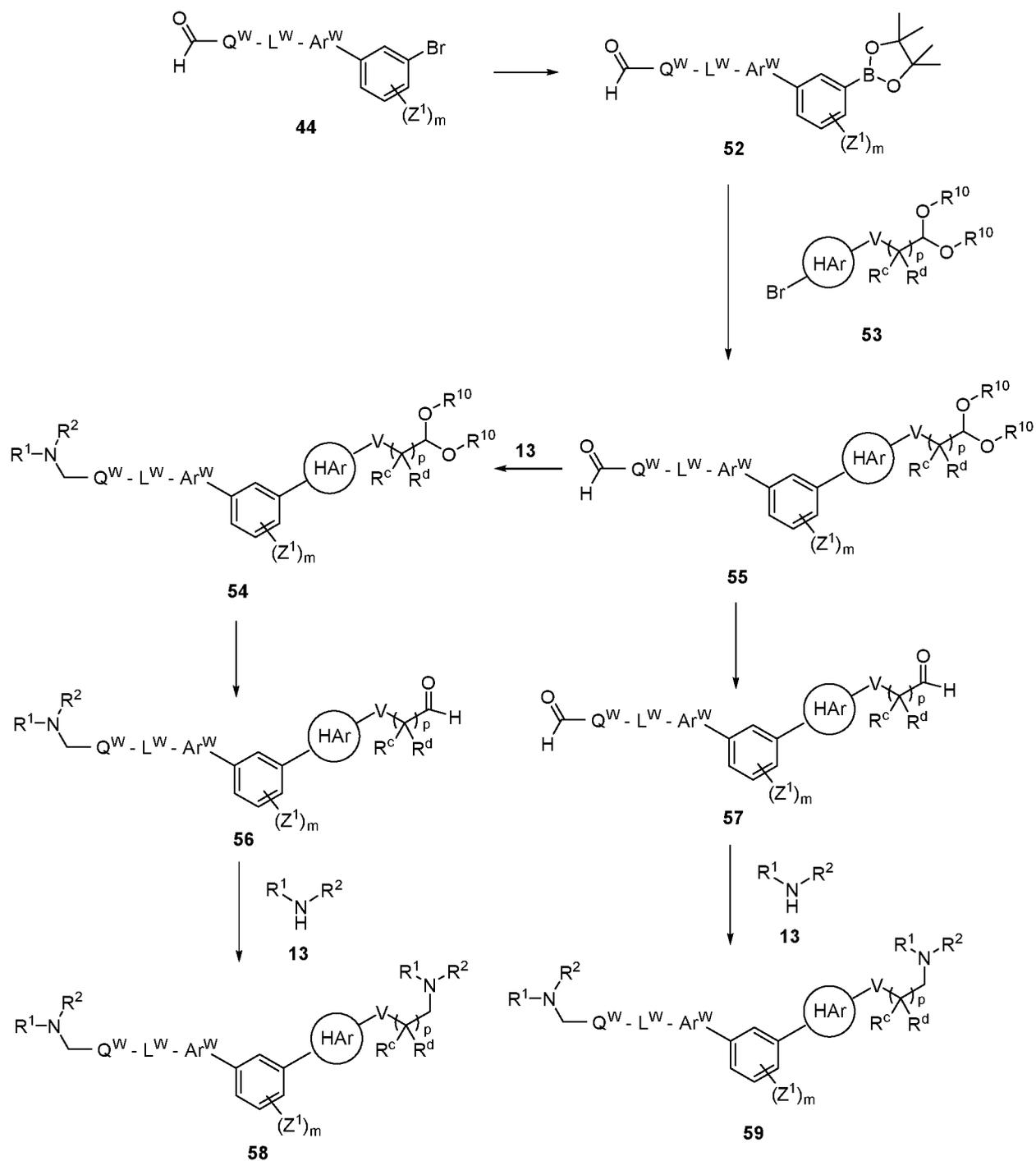


Общий способ синтеза соединений, где  $L^E$  представляет собой связь, а  $Q^E$  представляет собой фенил, показан на схеме 11. Можно проводить сочетание сложного боронатного эфира (35) и замещенного 1,3-дибромбензола (43) в катализируемой палладием реакции с получением арилбромида (44). Вторая катализируемая палладием реакция сочетания с боронатом (45) приводит к получению (46), который можно обрабатывать в условиях восстановительного аминирования амином (13) с получением (47). Гидролиз ацеталя (47) в кислотных условиях приводит к получению альдегида (48), который можно обрабатывать еще раз в условиях восстановительного аминирования другим амином (13) с получением (50). Кислотный гидролиз ацеталя (46) приводит к получению диальдегида (49), который обрабатывают в условиях восстановительного аминирования соответствующим амином с получением (51).

### Схема 11



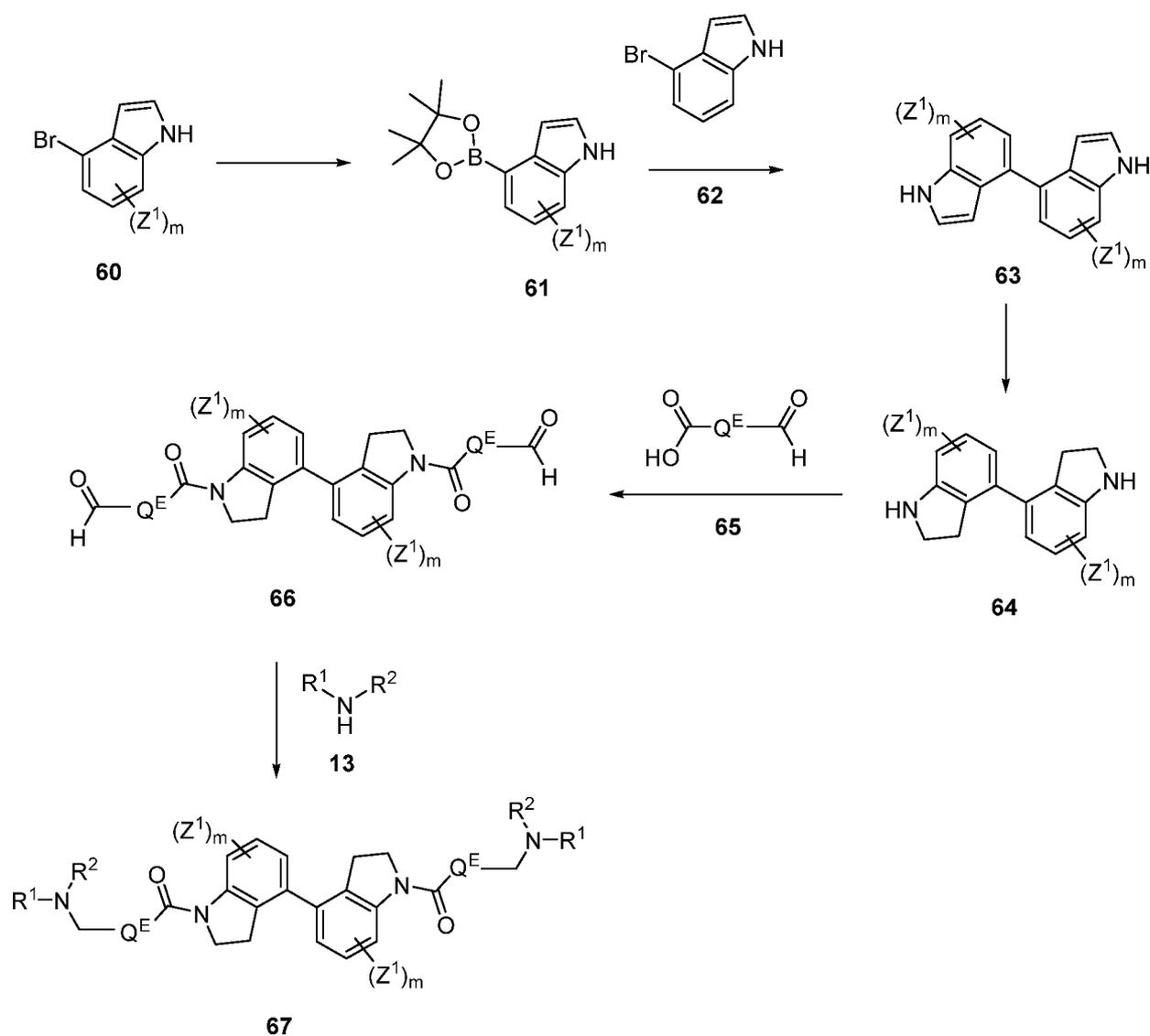
Схема 12



Общий способ синтеза индолинсодержащих соединений показан на схеме 13. Можно превращать замещенный 4-броминдол (60) в боронат (61) и проводить сочетание с другим замещенным 4-броминдолом в катализируемой палладием реакции с получением бис-индола (63). Восстановление с использованием подходящего восстановителя, такого как цианоборгидрид натрия в уксусной кислоте, приводит к получению бис-индолина (64), который можно ацилировать подходящей карбоновой кислотой (65) в присутствии агента сочетания, такого как HATU или EDCI,

с получением диальдегида (66). Обработка амином в условиях восстановительного аминирования приводит к получению соединения (67).

Схема 13

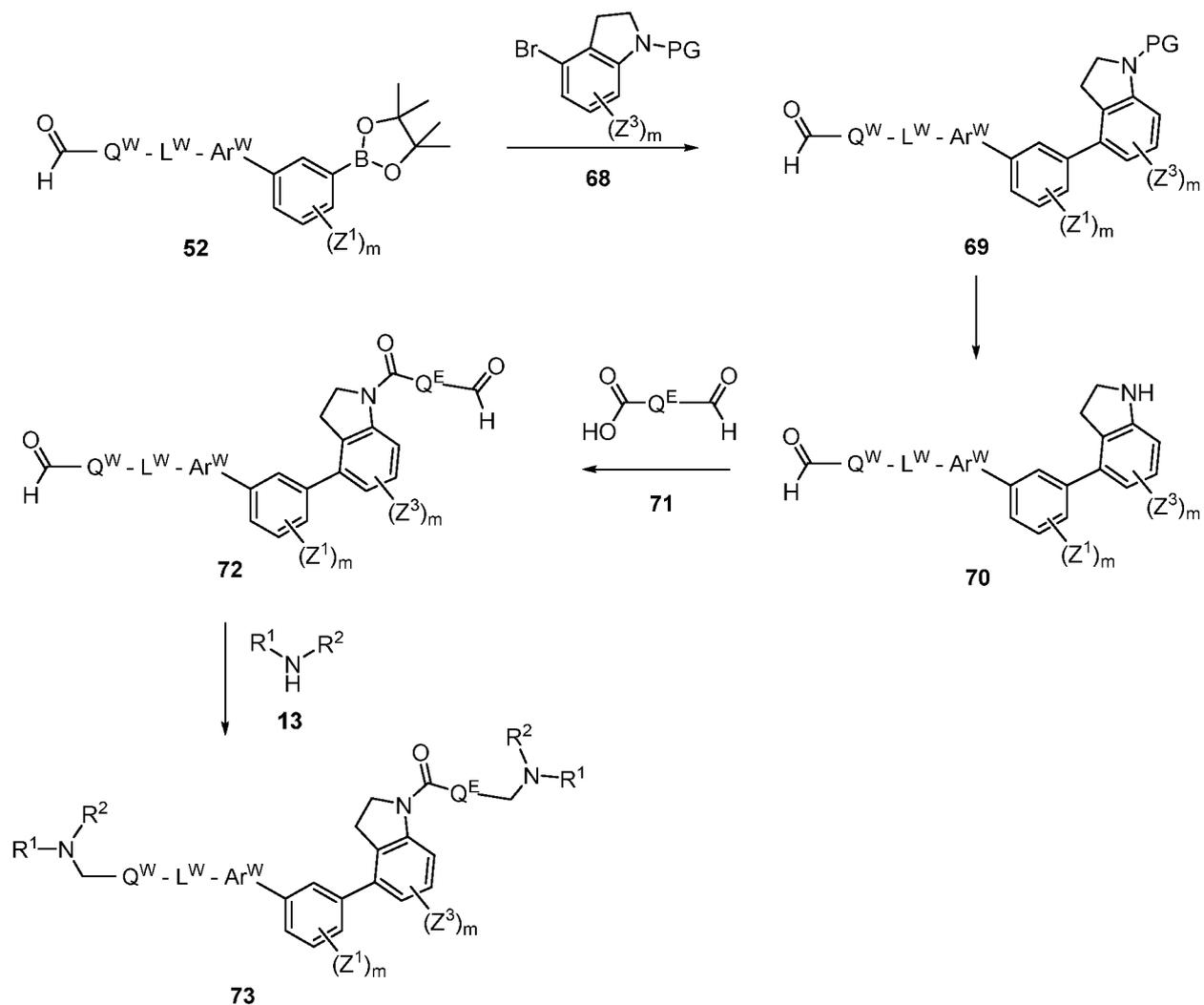


5

Можно проводить сочетание борната (52) с замещенным N-защищенным 4-броминдолином (68) в катализируемой палладием реакции с получением (69). Удаление защитной группы и последующее ацилирование карбоновой кислотой (71) в присутствии агента сочетания, такого как HATU или EDCI, приводят к получению диальдегида (72). Обработка амином в условиях восстановительного аминирования приводит к получению соединения (73).

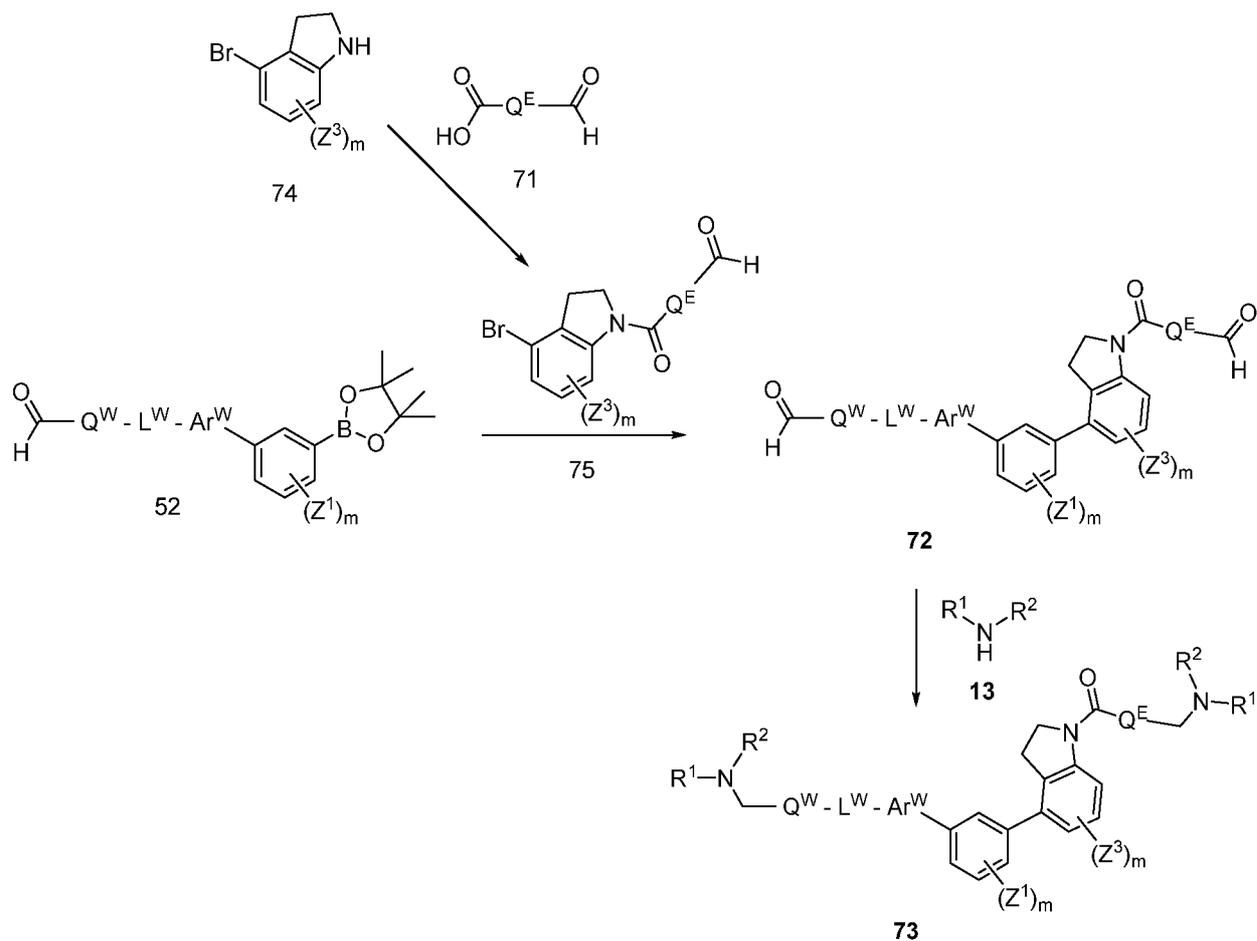
10

Схема 14



В качестве альтернативы, соединение (73) может быть получено путем ацилирования  
 5 замещенного 4-броминдолина (74) подходящей карбоновой кислотой (71) в присутствии агента  
 сочетания, такого как HATU или EDCI, с получением (75), а последующее сочетание с боронатом  
 (52) в катализируемой палладием реакции приводит к получению диальдегида (72). Обработка  
 амином в условиях восстановительного аминирования приводит к получению соединения (73).

### Схема 15



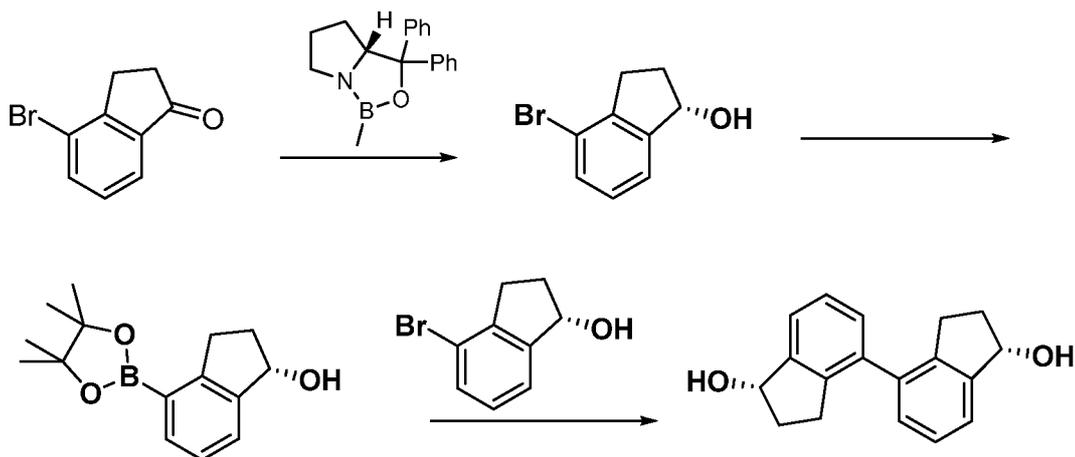
5

### Примеры

Соединения называли согласно соглашению о наименованиях ИЮПАК или с применением ChemBioDraw Ultra версии 14.0. Структуры изображали с применением ChemBioDraw Ultra версии 14.0.

- 10 Когда получение исходных материалов не описано конкретно, соединения известны или могут быть получены аналогично способам, известным в данной области, или как описано в примерах. Специалисту в данной области будет понятно, что методики синтеза, описанные в настоящем документе, приведены только в качестве примеров способов получения соединений, описанных в настоящем документе, и что можно применять другие известные способы и варианты способов, описанных в настоящем документе. Способы или признаки, описанные в различных Примерах, можно объединять или адаптировать различным образом, чтобы обеспечить дополнительные пути получения соединений, описанных в настоящем документе.
- 15

Промежуточное соединение 1: (1*S*,1'*S*)-2,2',3,3'-тетрагидро-1*H*,1'*H*-[4,4'-биинден]-1,1'-диол



Стадия 1: В круглодонную колбу вместимостью 500 мл добавляли (R)-(+)-2-метил-CBS-оксаборолидин (985 мг, 3,55 ммоль), толуол (5 мл) и борандиметилсульфид (12,36 мл, 130

- 5 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем разбавляли ДХМ (20 мл) и охлаждали до  $-20^\circ C$ . Раствор 4-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (5 г, 23,69 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. при поддержании температуры реакции на  $-20 \pm 5^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч после завершения добавления, затем гасили путем добавления по каплям MeOH (50 мл).
- 10 Реакционную смесь разбавляли дополнительным MeOH (60 мл), и растворитель дистиллировали при атмосферном давлении. MeOH (60 мл) добавляли двумя порциями, и дистилляцию повторяли дважды. В итоге весь растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением твердого вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (EA/гексаны) с получением (S)-4-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола в виде твердого вещества.
- 15 Продукт может быть перекристаллизован из 5:1 гексанов-EtOAc.

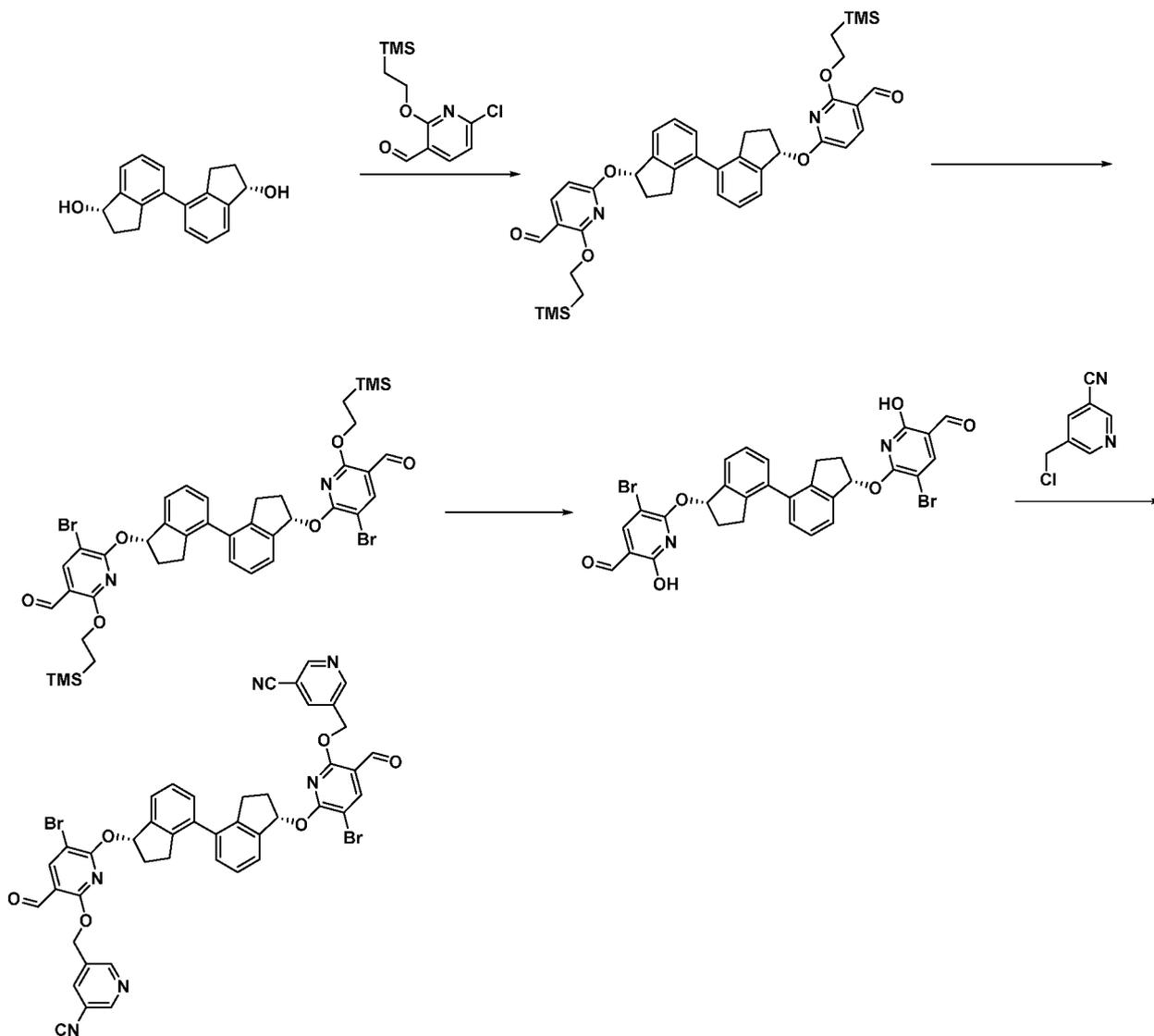
$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,47 – 7,37 (m, 1H), 7,31 (d,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,23 – 7,05 (m, 1H), 5,36 (dd,  $J = 6,1, 2,0$  Гц, 1H), 5,10 (q,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 2,97 – 2,79 (m, 1H), 2,68 (dt,  $J = 15,6, 7,6$  Гц, 1H), 2,41 – 2,22 (m, 1H), 1,77 (dt,  $J = 19,0, 7,0$  Гц, 1H).

- Стадия 2: К раствору (S)-4-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола (1,10 г, 5,16 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,57 г, 6,195 ммоль), KOAc (1,52 г, 15 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (377 мг, 0,516 ммоль). Смесь газировали  $N_2$  в течение 2 мин., и колбу нагревали до  $90^\circ C$  в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (кт) и разбавляли 100 мл EtOAc, промывали водой (3 раза), высушивали при помощи  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением масла. Его очищали при
- 25 помощи хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc и гексанами с получением (S)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола в виде масла, которое медленно кристаллизовалось при выстаивании.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,49 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,41 (d,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,16 (t,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 5,20 – 5,08 (m, 1H), 4,98 (q,  $J = 6,1, 5,6$  Гц, 1H),

3,18 – 3,01 (m, 1H), 2,78 (dt, J = 16,3, 7,9 Гц, 1H), 2,36 – 2,19 (m, 1H), 1,82 – 1,61 (m, 1H), 1,27 (d, J = 1,9 Гц, 14H). ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): [M-OH]<sup>+</sup> вычисл. для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BO<sub>2</sub>: 243,1; обнаруж.: 243,2.

Стадия 3: Смесь (S)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (1,53 г, 5,90 ммоль), (S)-4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (1,32 г, 6,19 ммоль),  
5 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,431 г, 0,59 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,89 мл, 12 ммоль, 2M) в атмосфере N<sub>2</sub> в 30 мл диоксана нагревали до 85 °C в термостате в течение 2 ч, при этом вся исходная масса поглощалась при ЖХМС. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали.  
Очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюирование EtOAc-Гекс.) с получением  
10 (1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диола в виде светлого масла, которое кристаллизовалось при выстаивании. [M-OH]<sup>+</sup> = 249,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,49 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 5,20 – 5,08 (m, 1H), 4,98 (q, J = 6,1, 5,6 Гц, 1H), 3,18 – 3,01 (m, 1H), 2,78 (dt, J = 16,3, 7,9 Гц, 1H), 2,36 – 2,19 (m, 1H), 1,82 – 1,61 (m, 1H), 1,27 (d, J = 1,9 Гц, 14H). ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): [M-OH]<sup>+</sup> вычисл. для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O: 249,1; обнаруж.: 249,2

Промежуточное соединение 2: 5,5'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-3-формилпиридин-6,2-диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил



5

Стадия 1: 6,6'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) получали с использованием того же метода, что и Промежуточное соединение 3, заменяя 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегидом 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,25 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 6,8, 4,7 Гц, 2H), 6,38 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,67 - 4,51 (m, 5H), 4,12 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,08 - 2,85 (m, 4H), 2,78 (dt, J = 15,8, 7,0 Гц, 2H), 2,62 (dq, J = 13,6, 7,1 Гц, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 0,08 (s, 18H).

15 Стадия 2 Раствор 6,6'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) (200 мг, 0,231 ммоль) и фторида цезия (140 мг, 0,923 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагревали до 60 °С в течение 2 ч.

Реакционную смесь охлаждали до кт и разбавляли 100 мл ДХМ, промывали цитратным буфером с рН 3,0 (3 раза), высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-гидроксииникотинальдегид) в виде масла.

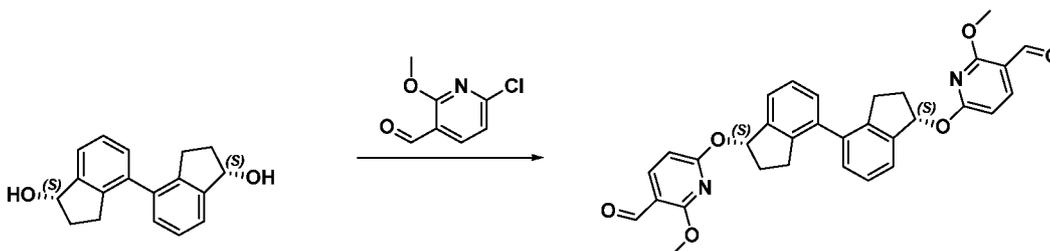
5 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,18 (s, 2H), 8,25 (s, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 4H), 6,57 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,67 – 4,58 (m, 4H), 3,03 (ddd, J = 15,9, 8,7, 4,3 Гц, 2H), 2,88 – 2,63 (m, 4H), 2,31 – 2,15 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 4H), 0,08 (s, 18H).

Стадия 3: 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-  
 диил)бис(окси))бис(5-бром-2-гидроксииникотинальдегид (100 мг, 0,15 ммоль) разбавляли в 2 мл  
 10 ДМФА во флаконе вместимостью 20 мл и подвергали воздействию K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (155 мг, 1,12 ммоль),  
 5-(хлорметил)никотинитрилгидрохлорида (71 мг, 0,325 ммоль) и йодида натрия (45 мг, 0,3  
 ммоль). Перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 65 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли  
 между цитратным буфером с рН 3 и ДХМ. Органическое вещество промывали водой 3 раза,  
 высушивали при помощи MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 6,6'-(((1S,1'S)-  
 15 2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-  
 гидроксииникотинальдегид) в виде полутвердого вещества. Указанное вещество использовали в  
 реакции ниже без дальнейшей очистки.

Стадия 4: Смесь 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-  
 диил)бис(окси))бис(5-бром-2-гидроксииникотинальдегид) (100 мг, 0,15 ммоль), 5-  
 20 (хлорметил)никотинитрилгидрохлорида (74 мг, 0,357 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (155 мг, 1,13 ммоль) и NaI  
 (45 мг, 0,30 ммоль) в 2 мл ДМФА нагревали до 85 °С в термостате в течение 1 ч, и к этому  
 времени вся исходная масса оказывалась поглощенной при ЖХМС. После охлаждения до  
 комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли ДХМ и водой. Органический слой  
 отделяли, высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали при помощи  
 25 хроматографии на силикагеле (элюирование EtOAc-ДХМ) с получением 5,5'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-  
 тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-3-формилпиридин-6,2-  
 диил)бис(окси))бис(метилена)диникотинитрила в виде порошка.

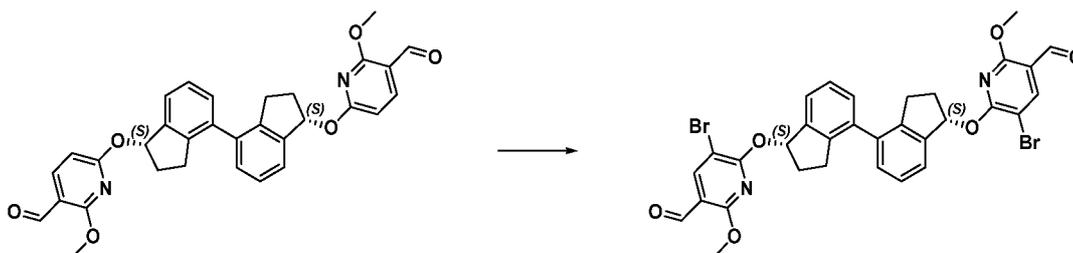
ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> вычисл. для C<sub>44</sub>H<sub>30</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 898,07; обнаруж.: 898,06

30 Промежуточное соединение 3: 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-  
 диил)бис(окси))бис(2-метоксииникотинальдегид)



Раствор Промежуточного соединения 1 (250 мг, 0,939 ммоль) и 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (403 мг, 2,43 ммоль) разбавляли в 4 мл толуола, и раствор газировали N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Добавляли ацетат палладия (II) (32 мг, 0,141 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (60 мг, 0,141 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,22 г, 3,76 ммоль), и газировали N<sub>2</sub> в течение еще 2 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 85 °С при интенсивном перемешивании в течение 16 ч. После охлаждения до кт реакцию смесь разбавляли 50 мл ДХМ и фильтровали через Целит®. Фильтрат очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюирование EtOAc-гексанами) с получением 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегид) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,24 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 8,07 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,37 – 7,22 (m, 6H), 6,66 (dd, J = 7,0, 4,6 Гц, 2H), 6,41 (dd, J = 8,3, 0,7 Гц, 2H), 4,11 (s, 6H), 3,02 (ddd, J = 15,7, 8,6, 5,3 Гц, 2H), 2,79 (ddd, J = 16,1, 8,4, 5,8 Гц, 2H), 2,64 (dddd, J = 13,6, 8,4, 7,0, 5,2 Гц, 2H), 2,22 (ddt, J = 13,7, 8,7, 5,4 Гц, 2H).

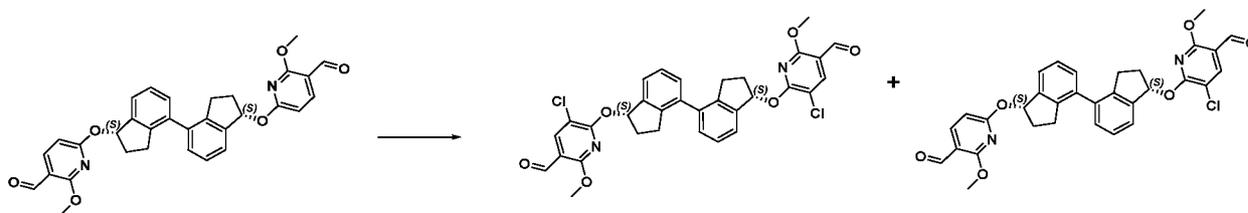
**Промежуточное соединение 4: 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксиникотинальдегид)**



Раствор Промежуточного соединения 3 (468 мг, 0,87 ммоль) в 20 мл CHCl<sub>3</sub> разбавляли 10 мл ДМФА и подвергали воздействию NBS (310 мг, 1,74 ммоль) и ТФУ (0,01 мл, 0,131 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, затем охлаждали до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 50 мл ДХМ и перемешивали с насыщ. раствором тиосульфата натрия в течение 15 мин. Органический слой высушивали при помощи сульфата натрия и концентрировали. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле, элюирование EtOAc-гексанами позволили получить 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксиникотинальдегид) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,17 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 6H), 6,64 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,11 (s, 6H), 3,03 (ddd, J = 16,0, 8,7, 4,4 Гц, 2H), 2,83 (dt, J = 15,7, 7,2 Гц, 2H), 2,72 (ddd, J = 13,8, 7,3, 4,6 Гц, 2H), 2,25 (ddt, J = 14,2, 8,8, 6,0 Гц, 2H).

**Промежуточное соединение 5: 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) и**

**Промежуточное соединение 6: 5-хлор-6'-(((1S,1'S)-1'-((5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1-ил)окси)-2-метоксиникотинальдегид**

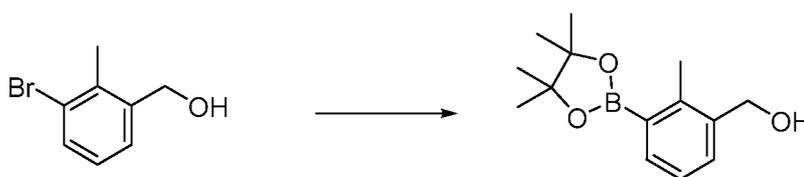


Раствор Промежуточного соединения 3 (94 мг, 0,175 ммоль) в 720 мл  $\text{CHCl}_3$  разбавляли 3  
 мл ДМФА и подвергали воздействию  $\text{PdCl}_2$  (81 мг, 0,38 ммоль) и ТФУ (0,0033 мл, 0,044  
 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 дней. Реакционную смесь  
 разбавляли 50 мл ДХМ и перемешивали с насыщ. тиосульфатом натрия в течение 15 мин.  
 Органический слой промывали цитратным буфером с рН 3 (2х), высушивали при помощи  
 сульфата натрия и концентрировали. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле,  
 элюирование  $\text{EtOAc}$ -гексанами позволили получить Промежуточное соединение 5 и  
 10 Промежуточное соединение 6.

Промежуточное соединение 5:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  10,19 (s, 2H), 8,11 (s,  
 2H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,37 – 7,24 (m, 4H), 6,71 – 6,63 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,04 (ddd,  $J = 16,0, 8,7,$   
 4,6 Гц, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 2H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,33 – 2,20 (m, 2H).

Промежуточное соединение 6:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  10,29 (s, 1H), 10,19 (s,  
 1H), 8,23 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 6,75 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,67 (t,  $J$   
 15 = 6,1 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,03 (td,  $J = 10,4, 8,7, 4,9$  Гц, 2H), 2,82 (dt,  $J = 15,8, 7,4$  Гц,  
 2H), 2,71 (dt,  $J = 13,7, 6,5$  Гц, 2H), 2,27 (dd,  $J = 16,4, 8,2$  Гц, 2H).

**Промежуточное соединение 7: (2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-  
 ил)фенил)метанол**



К раствору (3-бром-2-метилфенил)метанола (7,00 г, 34,8 ммоль) в ДМФА (15 мл)  
 добавляли бис(пинаколато)дибор (10,61 г, 41,8 ммоль),  $\text{KOAc}$  (10,24g, 104 ммоль) и дихлорид  
 [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (2,545 г, 3,48 ммоль). Смесь газировали  $\text{N}_2$  в  
 течение 2 мин., и колбу нагревали до 90 С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и  
 25 разбавляли 100 мл  $\text{EtOAc}$ , промывали водой (3 раза), высушивали при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и  
 концентрировали с получением масла. Его очищали при помощи хроматографии на силикагеле,  
 элюировали  $\text{EtOAc}$  и гексанами с получением (2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
 диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола в виде масла, которое медленно кристаллизовалось при  
 выстаивании.  $[\text{M-OH}]^+ = 231$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,17 – 7,09 (m,  
 30 1H), 5,04 (t,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,47 (d,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

**Промежуточное соединение 8: (2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанол**



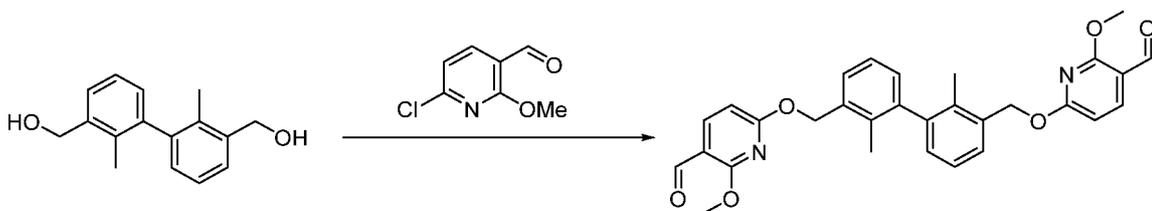
К смеси (2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (1,728 г, 6,96 ммоль), (3-бром-2-метилфенил)метанола (1,40 г, 6,96 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,509 г, 0,696 ммоль) и карбоната калия (1,922 г, 13,93 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли смесь растворителей (20 мл диоксана и 5 мл воды) и нагревали до 85 °С в термостате в течение 2 ч, при этом вся исходная масса поглощалась при ЖХМС. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюирование EtOAc-Гекс.) с получением (2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанола в виде светлого масла, которое кристаллизовалось при выстаивании. [M-OH]<sup>+</sup> = 225. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,37 (dd, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,19 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 6,92 (dd, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,10 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 5,4 Гц, 4H), 1,88 (s, 6H).

**Промежуточное соединение 9: 3,3'-бис(хлорметил)-2,2'-диметил-1,1'-бифенил**



(2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанол (3,0 г, 12,8 ммоль) разбавляли в 10 мл ДХМ и охлаждали до 0 С. Добавляли TEA (17,25 мл, 123,8 ммоль) и MsCl (9,58 мл, 123,8 ммоль), и реакцию смесь оставляли для нагревания до кт и перемешивания на 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и ДХМ при интенсивном перемешивании. Слои разделяли, и органический слой промывали 1 Н. HCl, высушивали при помощи MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок разбавляли в толуоле и заново концентрировали (2x) с получением продукта в виде масла.

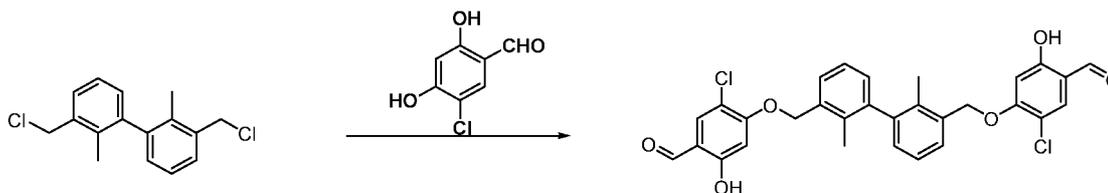
**Промежуточное соединение 10: 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегид)**



Смесь карбоната цезия (1,3 г, 4,04 ммоль), ацетата палладия (II) (43 мг, 0,40 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил(трет-бутил Xphos) (171 мг, 0,40 ммоль), + 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (434 мг, 2,53 ммоль) и (2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанола (245 мг, 1,01 ммоль) в толуоле (3 мл) нагревали при 85 °С в запечатанном

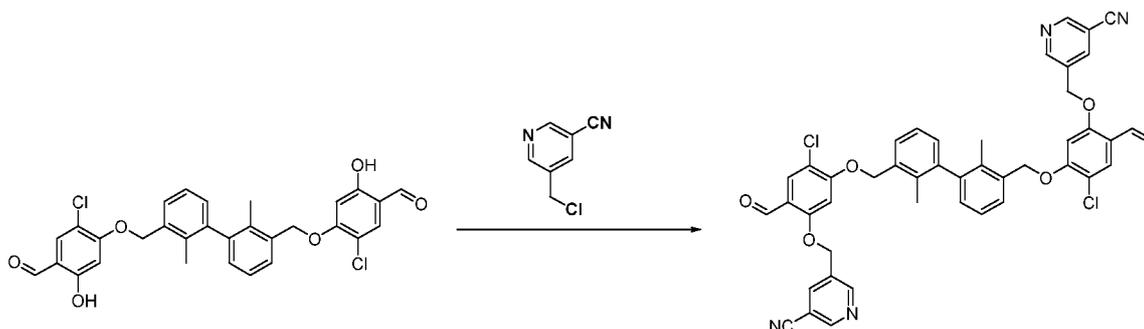
флаконе для микроволнового реактора вместимостью 20 мл (20 мл). Спустя 4 ч, реакционную смесь охлаждали и очищали при помощи колоночной хроматографии (ISCO (колонка 40 г, 1% этилацетат/гексаны-50% этилацетат/гексаны за 15 мин- загрузка сухим веществом) с получением продукта в виде твердого вещества. ИЭР/МС  $m/z$ : 513,0 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,08 (s, 2H), 8,02 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,27 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (dd, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 6,59 (dd, J = 8,3, 0,8 Гц, 2H), 5,54 (s, 4H), 4,01 (s, 6H), 1,98 (d, J = 12,3 Гц, 6H).

**Промежуточное соединение 11: 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-гидроксibenзальдегид)**



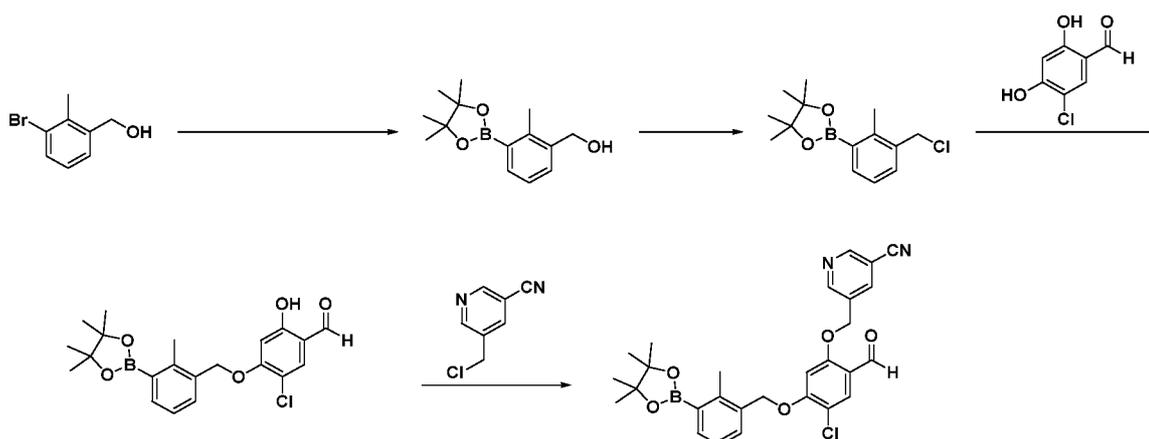
Суспензию 5-хлор-2,4-дигидроксibenзальдегида (1,36 г, 8 ммоль) в 10 мл ДМФА подвергали воздействию  $\text{NaHCO}_3$  (1,50 г, 8 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли 3,3'-бис(хлорметил)-2,2'-диметил-1,1'-бифенил (1,00 г, 8 ммоль) в 2 мл ДМФА и затем  $\text{NaI}$  (1,07 г, 7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 С в течение 4 ч, затем реакционную смесь охлаждали до кт и разбавляли  $\text{EtOAc}$  и цитратным буфером с рН 4. После перемешивания в течение 5 мин смесь фильтровали с получением светлоокрашенного осадка. Фильтрат отделяли, и водный слой промывали дополнительным  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, высушивали при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением полутвердого вещества. Осадок и полутвердое вещество объединяли с получением требуемого продукта 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-гидроксibenзальдегид).  $[\text{M}+\text{H}] = 550,72$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,14 (s, 2H), 10,01 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 6,85 (s, 2H), 5,31 (s, 4H), 2,00 (s, 6H).

**Промежуточное соединение 12: 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил**



Раствор 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)) бис(окси))бис(5-хлор-2-гидроксибензальдегид) (277 мг, 0,502 ммоль) в 1 мл ДМФА в атмосфере N<sub>2</sub> подвергали воздействию Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (816 мг, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при кт в течение 15 мин. 5-(Хлорметил)никотинонитрил (230 мг, 1,5 ммоль) и NaI (151 мг, 1,00 ммоль), и  
 5 реакцию смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 60 С в течение 6 ч. Смесь разбавляли EtOAc и водой и активно перемешивали в течение 15 мин. Осадок фильтровали с получением требуемого продукта в виде твердого вещества. Фильтрат промывали 5% LiCl (2х), высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очистка вещества, полученного из фильтрата, при помощи ISCO (химическое окисление на месте) (ДХМ-МеОН) позволило получить дополнительный продукт в  
 10 виде твердого вещества. Образец для анализа получали путем очистки при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой с получением твердого вещества. [M+H] = 783,01. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 2H), 9,02 (m, 4H), 8,54 (t, J = 2,1 Гц, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,53 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 4H), 7,14 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,47 (s, 4H), 5,42 (s, 4H), 2,02 (s, 3H).

Промежуточное соединение 13: 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрил



Стадия-1: К перемешиваемому раствору (3-бром-2-метилфенил)метанола (1,0 г, 5,0 ммоль), B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> (2,0 г, 8,0 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (200 мл) в атмосфере аргона сразу же добавляли KOAc (1,5 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали  
 20 при 85 °С в течение 16 ч, фильтровали через слой Целита и промывали EtOAc. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель удаляли под пониженным давлением с получением масла, которое перемешивали в гексанах (или растирали) и фильтровали с получением продукта (2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола.  
 25 <sup>1</sup>H ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,72-7,70 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Стадия-2: К перемешиваемому раствору (2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол-2 (250 мг, 1,0 ммоль), DIPEA (260 мг, 2,0 ммоль) в атмосфере аргона добавляли метансульфонилхлорид (140 мг, 1,2 ммоль) по каплям при 0 °С, и реакционную

смесь оставляли для нагревания до кт и перемешивали в течение ночи. Спустя 16 часов ее разделяли между водой и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , отделенный органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель концентрировали под пониженным давлением, и неочищенный продукт- 2-(3-(хлорметил)-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан использовали на

5 следующей стадии без дальнейшей очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,76-7,75 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Стадия-3: К перемешиваемому раствору 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегид-4 (170 мг, 0,81 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли бикарбонат натрия (120 мг, 1,4 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, и сразу же добавляли

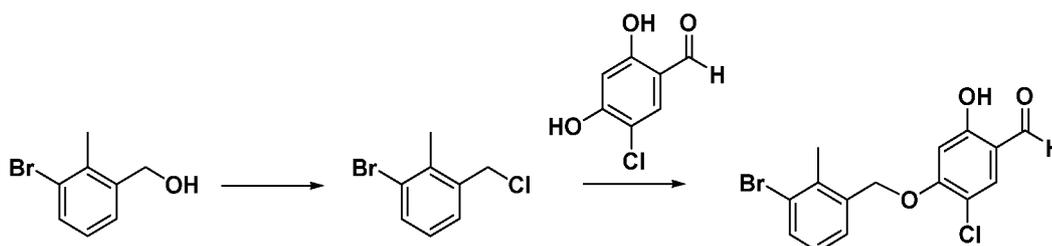
10 раствор 2-(3-(хлорметил)-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (180 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (6 мл) и затем йодид натрия (100 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , гасили насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли под пониженным давлением, и очищали при

15 помощи колоночной флэш-хроматографии (0 -> 50% EtOAc в гексанах) с получением 5-хлор-2-гидрокси-4-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)бензальдегида.  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  11,43 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,62-7,45 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

Стадия-4: К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-гидрокси-4-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)бензальдегида (100 мг, 0,25 ммоль) и карбоната цезия (160 мг 0,50 ммоль) в ДМФА (3 мл) в атмосфере аргона добавляли 5-(хлорметил)никотинитрил (75 мг, 0,5 ммоль) и йодид натрия (37 мг, 0,25 ммоль) при кт, затем нагревали до 75 °С. Спустя два часа гасили насыщ. вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли под пониженным давлением, и

25 очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением продукта 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксид)метил)никотинитрила.  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  10,25 (s, 1H), 8,89-8,88 (m, 2H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

30 **Промежуточное соединение 14: 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегид**



### Стадия-1

К раствору (3-бром-2-метилфенил)метанола (5 г, 24,9 ммоль), ТЕА (5,2 мл) в дихлорметане в атмосфере аргона при 0 °С по каплям добавляли MsCl (2,3 мл, 29,8 ммоль). Раствор оставляли для нагревания до температуры воздуха и перемешивали в течение 16 ч.

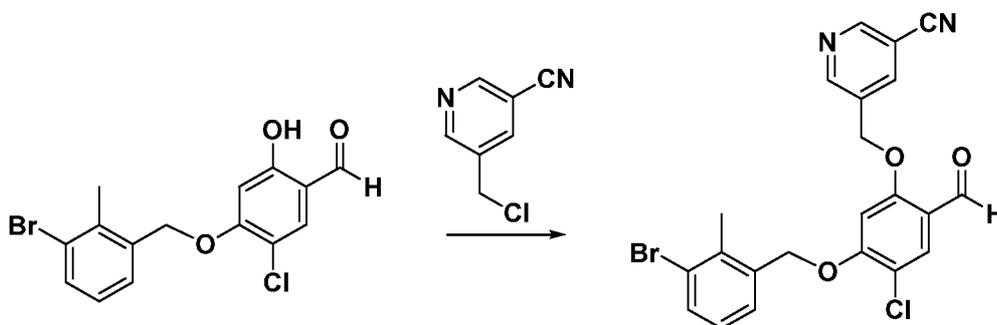
- 5 Реакционную смесь разделяли между ДХМ/водой, экстрагировали, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 1-бром-3-(хлорметил)-2-метилбензола в виде жидкости 5,1 г (>95% чистоты, стабилен при КТ в течение 2 недель).

### Стадия-2

- 10 К раствору 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (1,6 г, 9,27 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (1,04 г, 16,86 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли раствор 1-бром-3-(хлорметил)-2-метилбензола (1,85 г, 8,43 ммоль) в ТГФ (15 мл) и затем сразу же NaI (1,26 г, 8,43 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (~50 мл), происходило выпадение осадка, и смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. (продукт выпадает с мелкой примесью), твердое вещество фильтровали,
- 15 промывали водой, высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту (~85% чистоты) добавляли 2% MeOH/ДХМ (~60-80 мл) нагревали при 50 °С в течение 5 мин до максимального растворения (или обрабатывали ультразвуком 2 мин), нерастворимую подложку (твердую примесь) отфильтровывали, промывали ледяным 2% MeOH/ДХМ (10 мл x 2), и чистый продукт выкристаллизовывали в холодный раствор при
- 20 фильтрации. Фильтрат оставляли при 0 °С на 30 мин. Твердый продукт (чистый продукт) отфильтровывали, промывали холодным 2% MeOH/ДХМ (10 мл x 2) с получением 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегида в виде твердого вещества, и исходный раствор оставляли при 0 °С на 30 мин для выделения второй порции вещества.

### Промежуточное соединение 15: 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинитрил

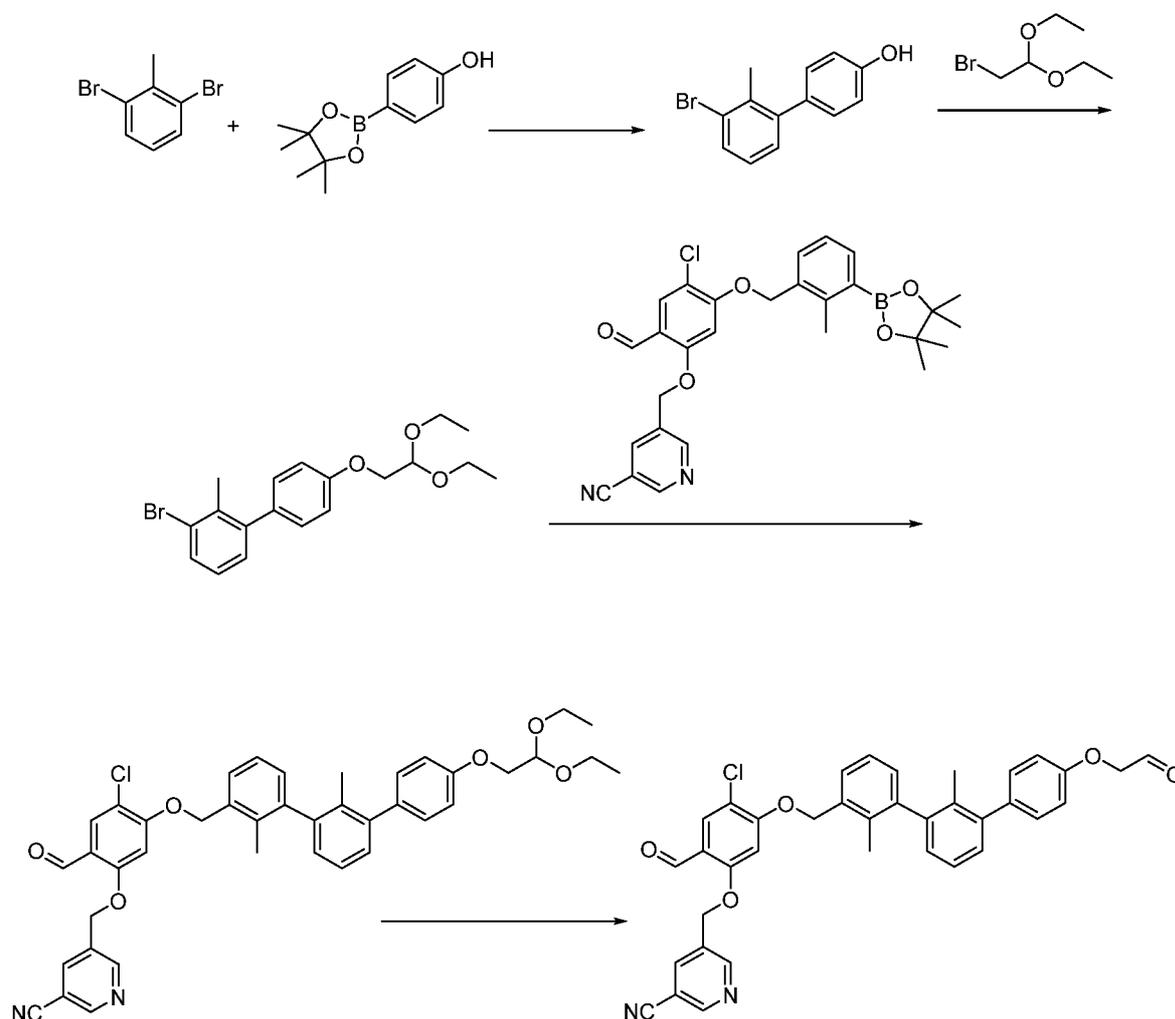
25



- Смесь 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегида (1,7 г, 4,78 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,11 г, 9,56 ммоль), ДМФА (25 мл) помещали в колбу из рубидия вместимостью 100 мл, и перемешивали в течение 5 мин в атмосфере аргона. К хорошо перемешанной смеси добавляли
- 30 5-(хлорметил)никотинитрил (1.45г, 9,56 ммоль) и затем сразу же NaI (716 мг, 4,78 ммоль) и

нагревали при 75 °C в течение 3 ч. Разбавляли водой (~50-60 мл), происходило выпадение осадка, и смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. (продукт выпадает с мелкой примесью) твердый продукт фильтровали, промывали водой, высушивали под вакуумом с получением >80% чистого продукта. Для дополнительной очистки, вещество (>80% чистоты) добавляли к 2% MeOH/ДХМ (~70 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин (или нагревали при 50 °C в течение 5 мин) для растворения. Оставляли для охлаждения при 0 °C в течение 30 мин. Фильтровали, промывали водным раствором 2% MeOH/ДХМ (10 мл x 2) с получением чистого 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила. Исходный раствор оставляли для охлаждения при 0 °C в течение 1 ч для получения второй порции продукта.

10 **Промежуточное соединение 16: 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3,1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил**



Смесь 1,3-дибром-2-метилбензола (7,5 г, 30 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (2,2 г, 10 ммоль), ДМФА (15 мл) и 2 н. карбоната калия (5 мл) продували аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (410 мг, 0,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч и затем при 80 °C в течение 2 ч. После охлаждения, смесь разделяли между этилацетатом и 3% LiCl в воде. Этилацетатный слой

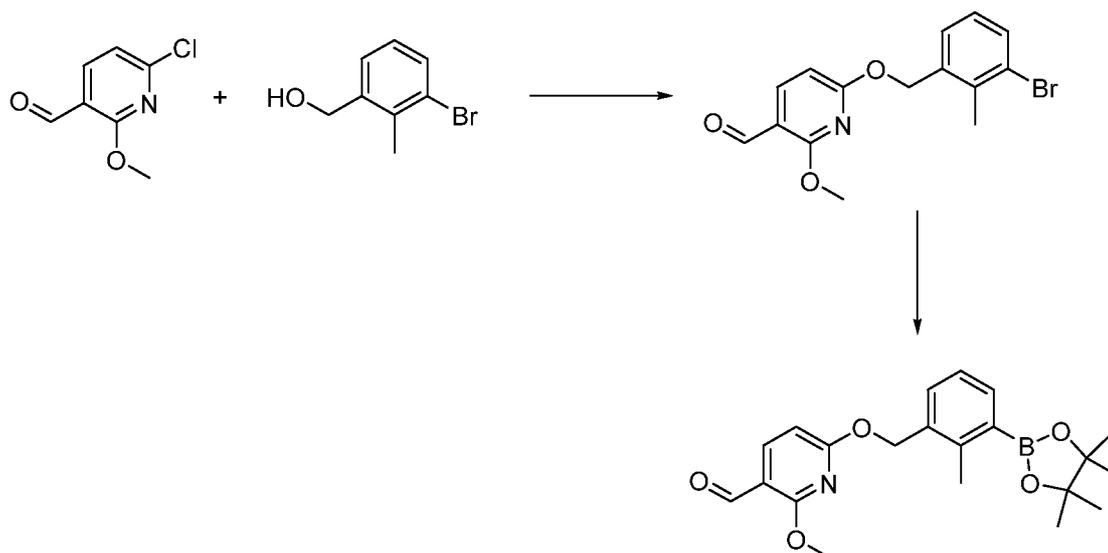
отбирали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на системе Combiflash, получая 3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ол в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 7,53 (d, 1H), 7,13-7,16 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,74 (brs, 1H), 2,31 (s, 3H).

5 К раствору 3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ола (1,0 г, 3,8 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли 60% гидрида натрия в минеральном масле (460 мг, 11 ммоль). После завершения выделения газа добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (2,25 г, 11,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. После охлаждения, смесь разделяли между этилацетатом и 3% LiCl в воде. Этилацетатный слой отбирали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на системе Combiflash, получая 3-бром-4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-1,1'-  
10 бифенил в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 7,52 (d, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,86 (t, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,78(dq, 2H), 3,66 (dq, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,26 (m, 6H).

Смесь 3-бром-4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-1,1'-бифенила (380 мг, 1 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрила (519 мг, 1 ммоль), ДМФА (4 мл) и 2 н.  
15 карбоната калия (0,5 мл) продували аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли комплекс [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (41 мг, 0,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. После охлаждения, смесь разделяли между этилацетатом и 3% LiCl в воде. Этилацетатный слой отбирали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на системе Combiflash, получая 5-((4-хлор-5-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-  
20 формилфенокси)метил)никотинитрил в виде твердого вещества. [M+H]<sup>+</sup> 690,1.

К ледяному раствору 5-((4-хлор-5-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрила (390 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли концентрированную HCl (0,5 мл). Смесь затем перемешивали при  
25 комнатной температуре в течение 1 ч. После нейтрализации насыщенным водным бикарбонатом натрия, смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил, который использовали без дальнейшей очистки. [M+H]<sup>+</sup> 617,0.

**Промежуточное соединение 17: 2-метокси-6-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)никотинальдегид**



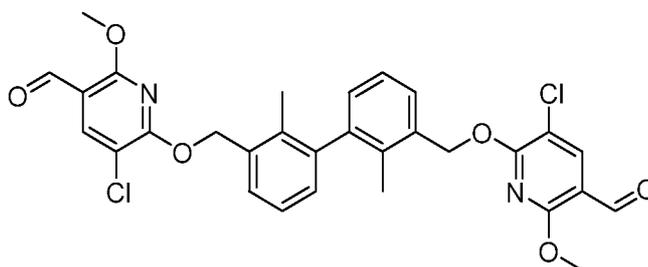
(3-Бром-2-метилфенил)метанол (300 мг, 1,49 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл).

- 5 Добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле, 72 мг, и 1,79 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляли 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид (256 мг, 1,49 ммоль) одной порцией. Полное превращение устанавливали после перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин. EtOAc, и к смеси добавляли воду. Органический слой выпаривали под пониженным давлением. Осадок
- 10 очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гексанов / EtOAc в качестве элюента с получением 6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-метоксиникотинальдегида.

6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-метоксиникотинальдегид (348 мг, 1,035 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), подвергали воздействию бис(пинаколато)дибора (551 мг, 2,17 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-ДХМ (114 мг, 0,156 ммоль) и ацетата калия (406 мг, 4,14 ммоль). Смесь продували

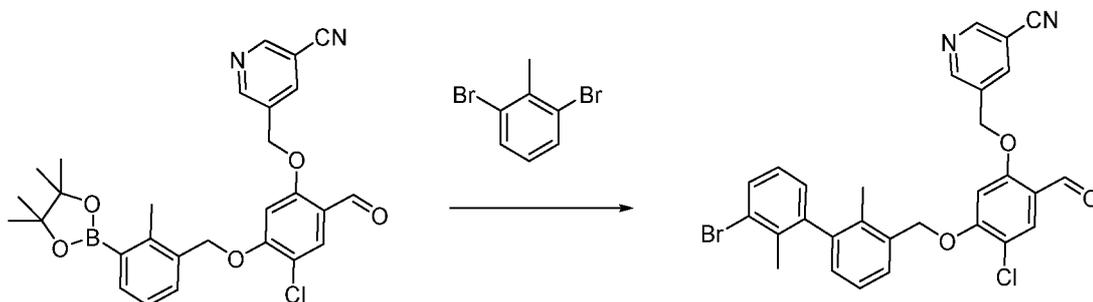
15 аргоном и затем нагревали при 85 °С в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой концентрировали, и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гексанов / EtOAc в качестве элюента с получением 2-метокси-6-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)никотинальдегида.

- 20 **Промежуточное соединение 18: 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид)**



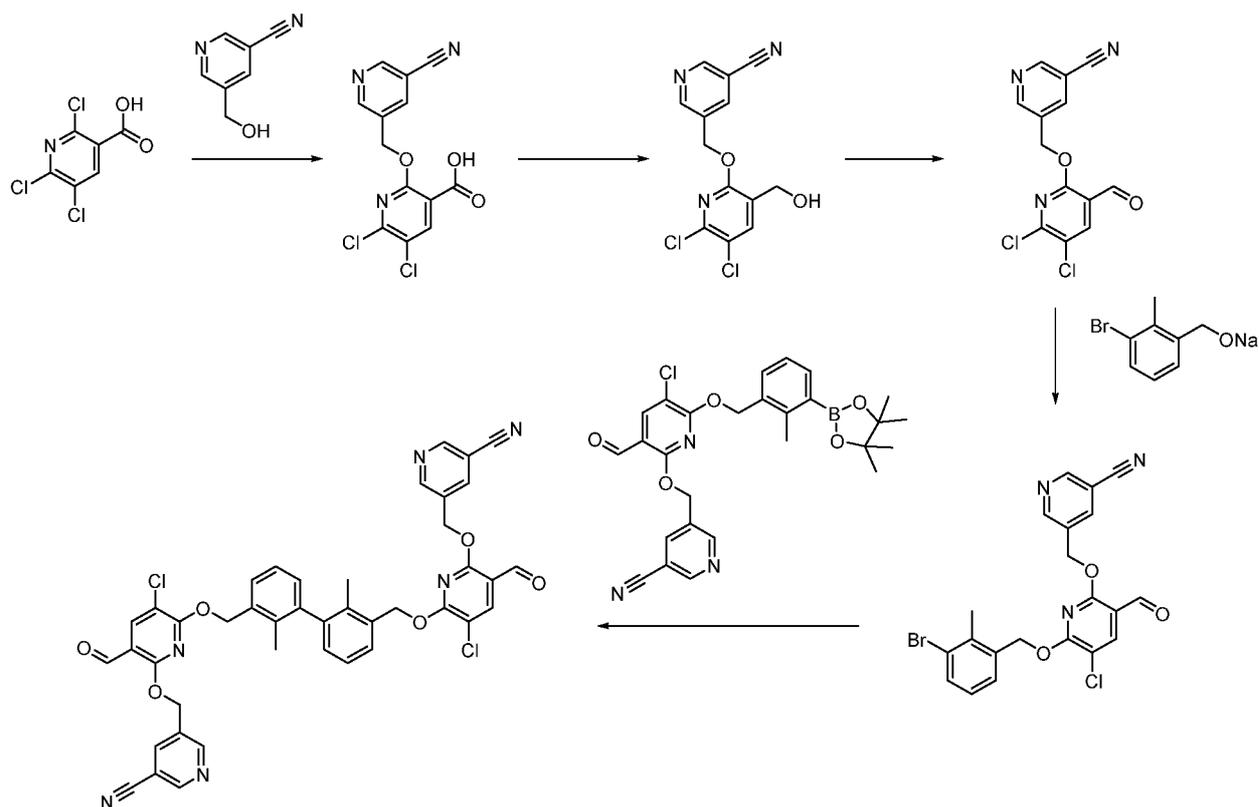
К раствору 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегид) (10,1 г, 19,7 ммоль) и Palau'Chlor (9,08 г, 43,4 ммоль) в ДМФА/CHCl<sub>3</sub> (1:1 об./об., 600 мл) по каплям добавляли HCl (4 М в диоксане, 10,8 мл, 43,3 ммоль). Смесь перемешивали при температуре воздуха в течение 30 мин, затем разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл), и промывали NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный вод., 3 X 300 мл), затем H<sub>2</sub>O (3 X 300 мл), затем соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0 – 100% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде твердого вещества.

**Промежуточное соединение 19: 5-((5-((3'-бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинитрил**



Суспензию 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрила (600 мг, 1,16 ммоль) и 1,3-дибром-2-метилбензола (578,1 мг, 2,31 ммоль, 2 экв.) в 6 мл 9:1 диоксана:воды дегазировали, продувая N<sub>2</sub> в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли дихлор 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) (8,46 мг, 0,0116 ммоль, 1%моль), и карбонат калия (0,16 г, 1,16 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Сосуд запечатывали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ, органический слой высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле элюировали 70% EA:Гекс. с получением продукта в виде твердого вещества. ЖХМС 93% m/z = 563,0.

**Промежуточное соединение 20: 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-3-формилпиридин-6,2-диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил**



К раствору 5-(гидроксиметил)никотинитрила (1,51 г, 9,7 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли NaH (292 мг, 12,2 ммоль, 1,25 экв.). После еще 20 минут перемешивания смесь добавляли к перемешиваемому раствору 2,5,6-трихлорникотиновой кислоты (2,2 г, 9,7 ммоль, 1 экв.) в ТГФ при 0 °С. Раствор оставляли для медленного нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем подкисляли 1 М HCl, и выпавшую в осадок 5,6-дихлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)никотиновую кислоту собирали путем вакуумной фильтрации.

К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)никотиновой кислоты (3,0 г, 9,4 ммоль, 1 экв.) в ТГФ добавляли каталитическое количество ДМФА (1 капля), и затем оксалил хлорид (1 экв.). Спустя 10 минут выделение газа прекращалось, и реакционную смесь охлаждали до -78 °С. Затем по каплям добавляли Li((*o*-Bu)<sub>3</sub>AlH) (1 М, 11,3 мл, 1,2 экв.). После полного поглощения исходного вещества при ЖХМС реакционную смесь гасили избыточным количеством 4М NaOH и воды, затем нагревали до комнатной температуры. Органический и водный слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество использовали без какой-либо дальнейшей очистки. ЖХМС обнаруж. 310,1 (M+1).

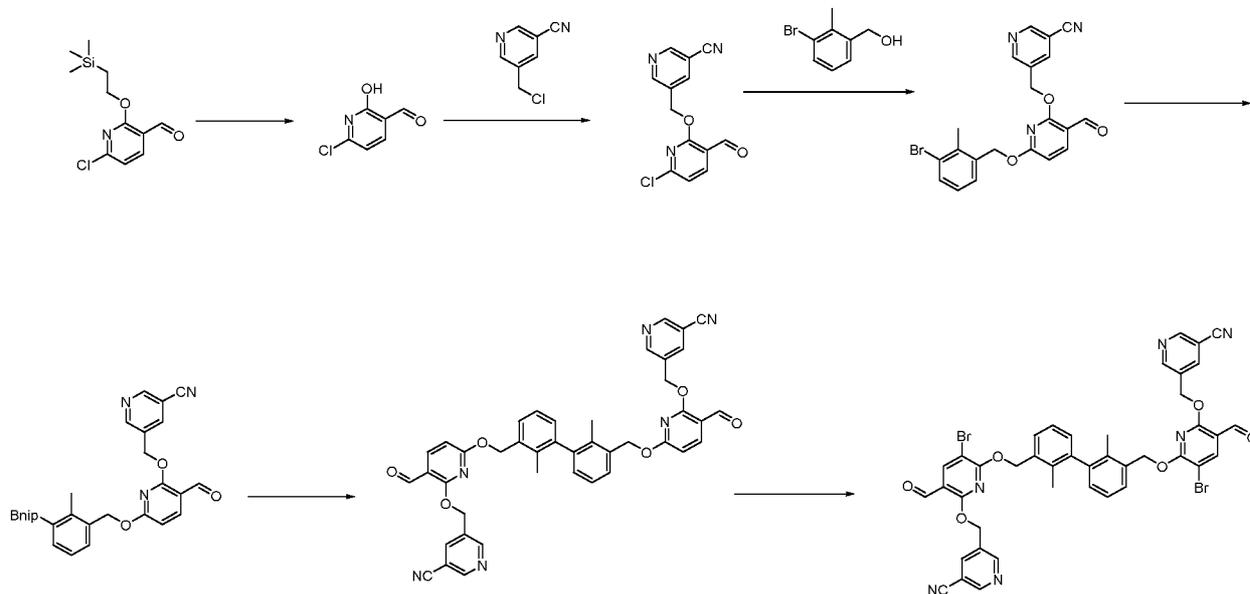
К суспензии 5-(((5,6-дихлор-3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрила (2,5 г, 8,06 ммоль, 1 экв.) в метиленхлориде при комнатной температуре добавляли реагент Десса-Мартина (3,76 г, 8,87 ммоль, 1,1 экв.). Раствор оставляли

для перемешивания, пока ЖХМС не показывала полное поглощение спирта. Реакционную смесь очищали напрямую при помощи хроматографии на силикагеле (Гекс./EtOAc, от 0 до 50%) с получением 5-(((5,6-дихлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрила в виде твердого вещества.

5 К раствору (3-бром-2-метилфенил)метанола (750 мг, 2,4 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре добавляли NaN (97 мг, 2,4 ммоль, 1,0 экв.). После еще 20 минут перемешивания суспензию добавляли к перемешиваемому ДМФА (4 мл) раствору 5-(((5,6-дихлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрила (490 мг, 2,4 ммоль, 1 экв.). После полного поглощения исходного вещества при ЖХМС реакционную смесь разбавляли водой (5 мл)  
10 и трижды экстрагировали 5 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле (Гекс./EtOAc, от 0 до 100%) позволяла получить 5-(((6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрил в виде твердого вещества.

15 Во флакон, оборудованный мешалкой, помещали 5-(((6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрил (80 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дифторид (43 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (33 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.). Флакон запечатывали, и добавляли диоксан (2 мл) при помощи шприца. Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 10 минут, затем нагревали  
20 до 100 С, до того, как ЖХМС фиксировала полное поглощение исходного вещества. К реакционной смеси затем добавляли 5-(((6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрил (80 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат калия (47 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.). Флакон запечатывали, и добавляли воду (0,4 мл) при помощи шприца. Реакционную смесь барботировали аргоном в  
25 течение 10 минут, затем нагревали до 100 С до того, как ЖХМС фиксировала полное поглощение исходных веществ. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, фильтровали через целит, и концентрировали под вакуумом досуха. Очистка неочищенного вещества при помощи хроматографии на силикагеле позволяла получить 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-3-формилпиридин-6,2-  
30 диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил в виде твердого вещества.

**Промежуточное соединение 21: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-бром-3-формилпиридин-6,2-  
диил)бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил**



5

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (500 мг, 1,9 ммоль), фторид цезия (591 мг, 3,9 ммоль, 2,0 экв.) и N,N-диметилформамид (7,0 мл, 0,27 M) при комнатной температуре. Сосуд нагревали при 60 °C в течение 1 часа, после чего снова охлаждали до комнатной температуры. Затем в сосуд добавляли 5-(хлорметил)никотинонитрил (350 мг, 2,3 ммоль, 1,2 экв.), карбонат калия (390 мг, 2,9 ммоль, 1,5 экв.) и йодид натрия (72 мг, 0,47 ммоль, 25 мол%). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (40 мл). Наконец, добавляли воду (30 мл), и органический слой промывали x1 (один раз) солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 5-(((6-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрила.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли (3-бром-2-метилфенил)метанол (220 мг, 1,1 ммоль) и N,N-диметилформамид (5,5 мл, 0,2 M) при комнатной температуре. В сосуд добавляли гидрид натрия (53 мг, 60 %масс. дисперсия в минеральном масле, 1,3 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали в течение 30 минут. В отдельный флакон вместимостью 20 мл добавляли 5-(((6-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил (300 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диметилформамид (5,5 мл, 0,2 M) при комнатной температуре. К смеси по каплям добавляли суспензию натриевой соли (3-бром-2-метилфенил)метанола в и N,N-диметилформамиде при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего разбавляли этилацетатом (40 мл). Наконец, добавляли воду (30 мл), и органический слой промывали x1

солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 5-(((6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрила.

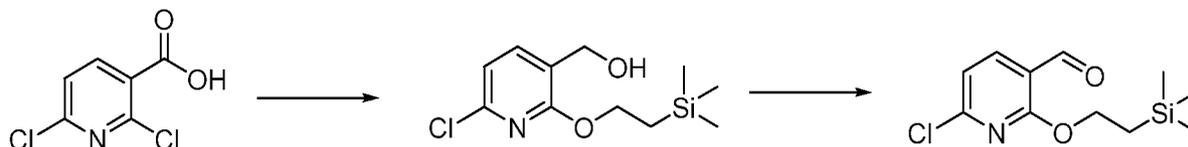
5 Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 5-(((6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил (473 мг, 0,47 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (161 мг, 0,63 ммоль, 1,35 экв.), [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (34 мг, 0,05 ммоль, 10 мол%), ацетат калия (94 мг, 0,94 ммоль, 2,0 экв.) и 1,4-диоксан (4,7 мл, 0,1М) при комнатной температуре. Сосуд  
10 запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °С в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и неочищенный 5-(((3-формил-6-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил использовали без  
15 дальнейшей очистки.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли неочищенный 5-(((3-формил-6-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил, добавляли 5-(((6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил (473 мг, 0,47 ммоль), [1,1'-  
20 Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (34 мг, 0,05 ммоль, 10 мол%), карбонат калия (130 мг, 0,94 ммоль, 2,0 экв.), N,N-диметилформамид (4,7 мл, 0,1М) и воду (0,5 мл) при комнатной температуре. Сосуд запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит.  
25 Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали x1 водой и затем солевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением  
30 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-формилпиридин-6,2-диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-формилпиридин-6,2-диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (716 мг, 1,0 ммоль), ацетат калия (294 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) и уксусную кислоту (6,7 мл, 0,15 М) при комнатной температуре. К смеси по  
35 каплям добавляли бром (2,2 мл, 1М в уксусной кислоте, 2,2 ммоль, 2,2 экв.). Спустя 1 час, добавляли 1М водный сульфит натрия до исчезновения красного цвета. К указанной смеси добавляли 5 н. водный гидроксид натрия до достижения pH=7. Наконец, добавляли этилацетат (10

мл) и воду (10 мл), и органический слой промывали x1 солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3''-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-3-формилпиридин-6,2-диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила использовали без дальнейшей очистки.

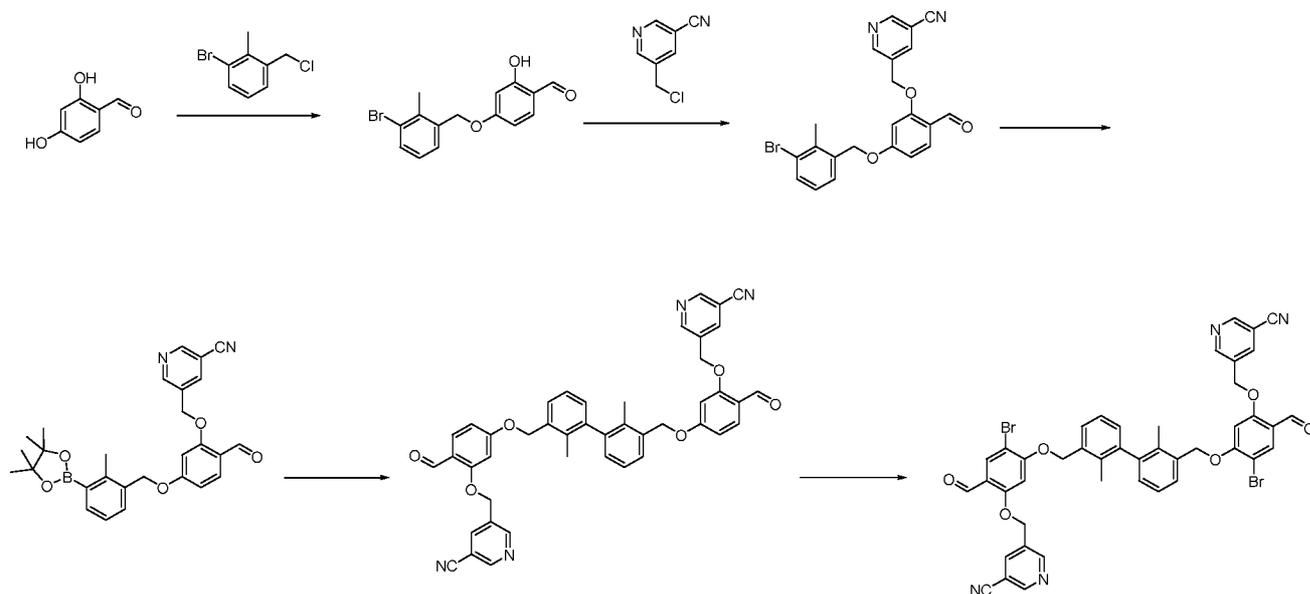
**Промежуточное соединение 22: 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид**



120 мл ТГФ помещали в RB вместимостью 500 мл, содержащую 2,5 г (62,5 ммоль) NaH. По каплям добавляли 2-триметилсилилэтанол (6,7 мл, 46,9 ммоль), и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при кт. Дихлорникотиновую кислоту (3 г, 15,6 ммоль) в 100 мл ТГФ добавляли по каплям через капельную воронку. Спустя 2 ч, боран-диметилсульфид (2М, 75 мл) добавляли в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при кт. Реакционную смесь гасили медленным добавлением MeOH (50 мл), 50 мл H<sub>2</sub>O и 10 мл насыщ. вод. NH<sub>4</sub>Cl, и затем нагревали до 90 °C в течение 30 мин. Раствор концентрировали, разбавляли ДХМ 100 мл, и промывали насыщ. вод. NH<sub>4</sub>Cl и солевым раствором. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали один раз 100 мл ДХМ. Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. К оставшемуся прозрачному маслу добавляли мешалку, и перемешивали под вакуумом (0,3 мм рт. ст.) в течение 4 ч при 45 °C для удаления большей части TMS-этанола. Колонка с 10% этилацетата в гексанах позволяла получить спирт в виде твердого вещества.

Спирт (2,73 г, 10,51 ммоль) растворяли в 40 мл ДХМ в круглодонной колбе вместимостью 250 мл. Реагент Десса-Мартина (4,97 г, 11,77 ммоль) добавляли одной порцией. Раствор перемешивали в течение 2 мин. перед добавлением 0,21 мл (11,77 ммоль) H<sub>2</sub>O по каплям. Прозрачный раствор становился молочной суспензией. Суспензию перемешивали в течение 45 мин, после чего добавляли 50 мл 1М раствора NaOH, и реакционную смесь активно перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, и водный слой дважды экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические вещества высушивали, концентрировали и пропускали через колонку (10-20% EA) с получением альдегида в виде кластеров. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,31 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 4,87 – 4,21 (m, 2H), 1,27 – 1,06 (m, 2H), 0,09 (s, 9H).

**Промежуточное соединение 23: 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-6-формил-3,1-  
фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил**



5 В круглодонную колбу вместимостью 100 мл добавляли 2,4-дигидроксибензальдегид (1,0 г, 7,25 ммоль, 3,0 экв.), 1-бром-3-(хлорметил)-2-метилбензол (527 мг, 2,4 ммоль), карбонат калия (828 мг, 6,0 ммоль, 2,5 экв.), йодид натрия (36 мг, 0,24 ммоль, 10 мол%) и N,N-диметилформаид (20 мл, 0,12M ) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (50

10 мл). Смесь затем подкисляли до pH=3 при помощи 1 н. водной хлористоводородной кислоты, затем промывали один раз водой и один раз соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 4-((3-бром-2-

15 метилбензил)окси)-2-гидроксибензальдегида.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл добавляли 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-гидроксибензальдегид (422 мг, 1,32 ммоль), 5-(хлорметил)никотинонитрил (241 мг, 1,6 ммоль, 1,2 экв.), карбонат калия (273 мг, 2,0 ммоль, 1,5 экв.), йодид натрия (50 мг, 0,33 ммоль, 25 мол%) и N,N-диметилформаид (13,2 мл, 0,1M ) при комнатной температуре. Реакционную смесь

20 перемешивали при 60 °С в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (40 мл). Смесь промывали один раз водой и один раз соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной

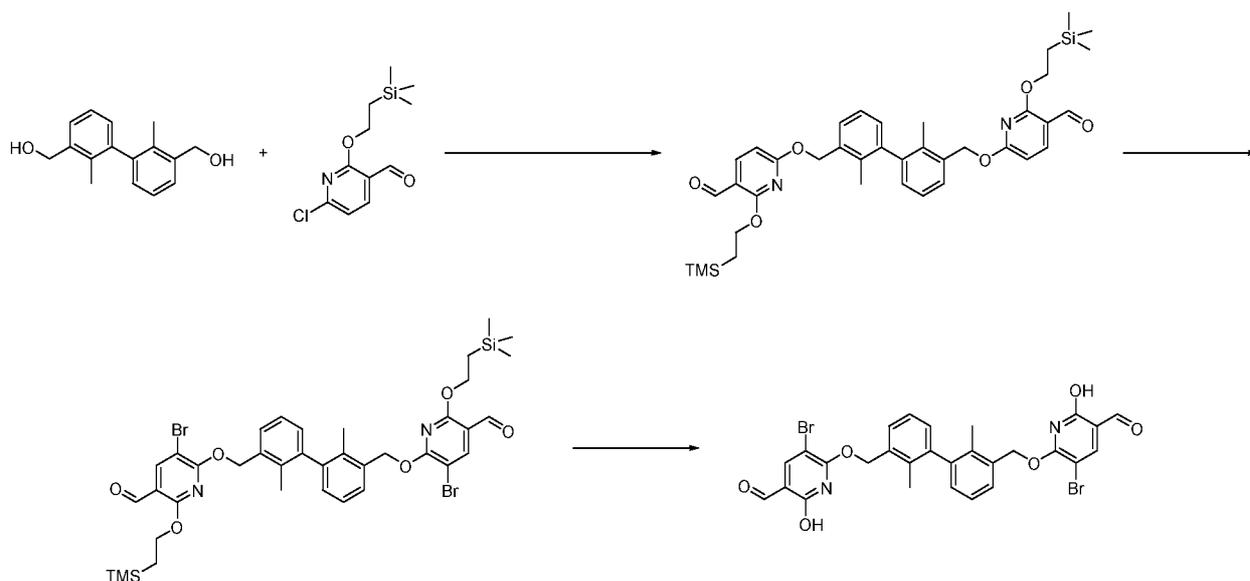
25 хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 5-(((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-формилфеноксиметил)никотинитрил (460 мг, 1,1 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (377 мг, 1,49 ммоль, 1,35 экв.), [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (81 мг, 0,11 ммоль, 10 мол%), ацетат калия (215 мг, 2,20 ммоль, 2,0 экв.) и 1,4-диоксан (11,0 мл, 0,1М) при комнатной температуре. Сосуд запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °С в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и неочищенный 5-((2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксиметил)никотинитрил использовали без дальнейшей очистки.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли неочищенный 5-((2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксиметил)никотинитрил, 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-формилфеноксиметил)никотинитрил (460 мг, 1,1 ммоль), [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ((81 мг, 0,11 ммоль, 10 мол%), карбонат калия (304 мг, 2,2 ммоль, 2,0 экв.), N,N-диметилформамид (11,0 мл, 0,1М) и воду (1,1 мл) при комнатной температуре. Сосуд запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали один раз водой, затем соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3''-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрила.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3''-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил (432 мг, 0,61 ммоль), ацетат калия (180 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.) и уксусную кислоту (4,0 мл, 0,15 М) при комнатной температуре. К смеси добавляли бром (1,3 мл, 1М в уксусной кислоте, 1,3 ммоль, 2,2 экв.) по каплям. Спустя 1 час, добавляли 1М водный сульфит натрия до исчезновения красного цвета. К указанной смеси добавляли 5 н. водный гидроксид натрия до достижения pH=7. Наконец, добавляли этилацетат (10 мл) и воду (10 мл), и органический слой промывали один раз соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3''-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрила использовали без дальнейшей очистки.

**Промежуточное соединение 24: 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-гидроксиникотинальдегид)**



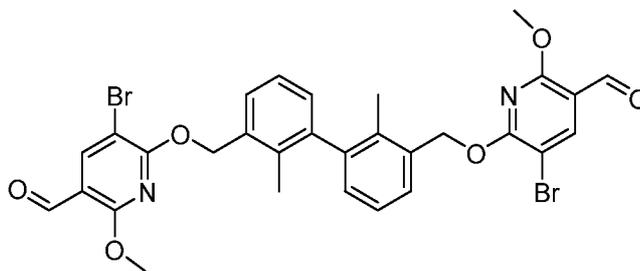
5 (2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанол (969 мг, 4 ммоль), 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (2,37 г, 9,2 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (424,65 мг, 1 ммоль), ацетат палладия (II) (179,2 мг, 0,8 ммоль) и карбонат цезия (5,2 г, 16 ммоль) помещали в запечатываемую пробирку вместимостью 150 мл. Содержимое суспендировали в толуоле (28 мл) и барботировали аргоном в течение 15 минут. Пробирку  
 10 запечатывали и нагревали до 90 °С. Спустя 3 ч раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Слой целита тщательно промывали метиленхлоридом, и фильтрат концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) в виде твердого вещества (2,3 г 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400  
 15 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,08 (d, *J* = 0,9 Гц, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 6,57 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Гц, 2H), 5,53 (s, 4H), 4,71 – 4,40 (m, 4H), 1,98 (s, 6H), 1,28 – 0,97 (m, 4H), 0,02 (s, 18H).

6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) (2,3 г, 3,39 ммоль) и ацетат натрия (694 мг, 8,47 ммоль)  
 20 суспендировали в 15 мл уксусной кислоты, и полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. Бром (0,44 мл, 8,47 ммоль) разбавляли в уксусной кислоте (2 мл), и полученный раствор по каплям добавляли к перемешиваемому диальдегиду. Спустя 40 мин реакцию смесь разбавляли метиленхлоридом (100 мл) и водным 2М NaOH (150 мл). После перемешивания в течение 10 мин., органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали метиленхлоридом  
 25 (75 мл). Объединенные органические слои высушивали, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-

диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) (2,5 г, 88%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  10,15 (s, 2H), 8,24 (s, 2H), 7,54 – 7,35 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 7,14 (dd,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2H), 5,55 (s, 4H), 4,65 – 4,39 (m, 4H), 2,10 (s, 6H), 1,24 – 1,14 (m, 4H), 0,09 (s, 18H).

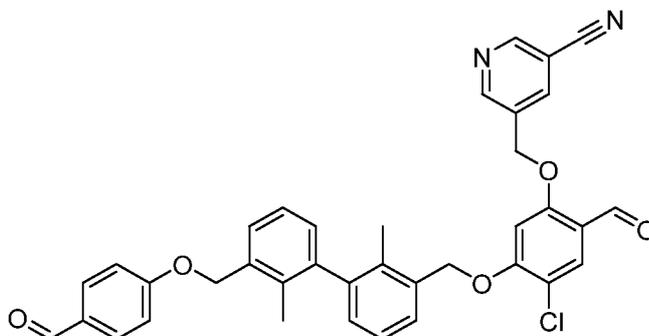
5 6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) (1,25 г, 1,48 ммоль) и фторид цезия (0,9 г, 5,93 ммоль) суспендировали в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). Суспензию нагревали до 60 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водным хлоридом аммония, соевым раствором, и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические вещества высушивали над  
10 безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 0,9 г (94,5%) 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-гидроксиникотинальдегид) в виде порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,50 (s, 2H), 9,98 (s, 2H), 8,12 (s, 2H), 7,53 (dd,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 2H), 7,29 (t,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,10 (dd,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 2H), 5,53 (s, 4H), 2,01 (s, 6H).

15 **Промежуточное соединение 25: 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксиникотинальдегид)**



6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксиникотинальдегид) получали из 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегид) с использованием той же методики  
20 бромирования, что описана для Промежуточного соединения 24.

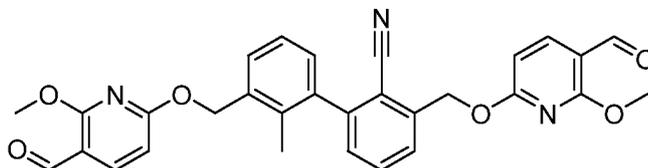
**Промежуточное соединение 26: 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил**



Титульное соединение получали, следуя методике, сходной с использованной для синтеза промежуточного соединения 11 и 12, с использованием 1 эквивалента 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида и затем 4-гидроксибензальдегида.

**Промежуточное соединение 27: 3,3'-бис(((5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил**

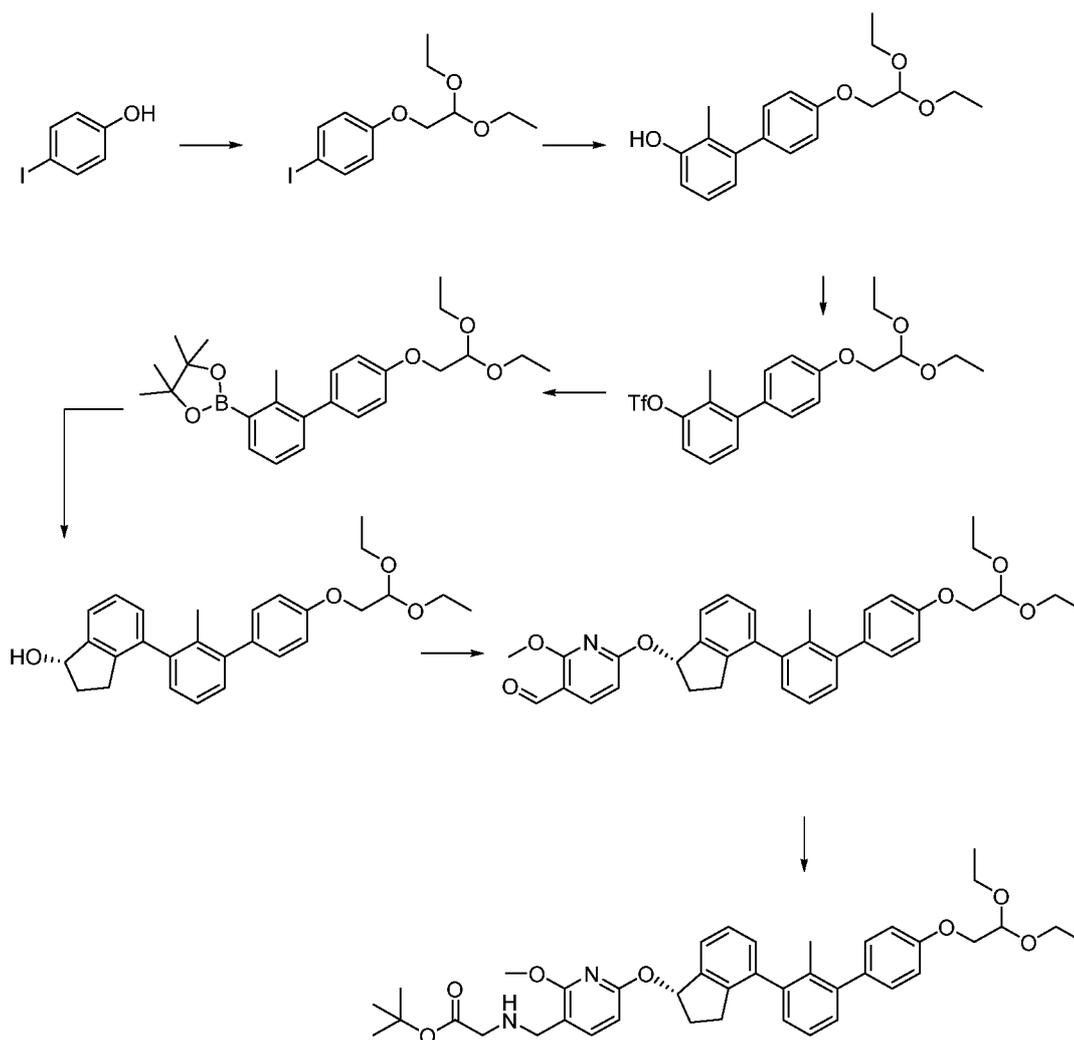
5



Смесь (2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (399 мг, 1,6 ммоль), 2-бром-6-(гидроксиметил)бензонитрила (310 мг, 1,46 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (88 мг) в 5 мл смеси ДМФА и воды 2:1 подвергали воздействию K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172 мг, 0,002 моль). Смесь нагревали при 85 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Органическую фазу высушивали над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под пониженным давлением с получением 3,3'-бис(гидроксиметил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила.

Смесь 3,3'-бис(гидроксиметил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (150 мг, 0,59 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (223 мг, 1,3 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (25 мг, 0,237 ммоль), трет-бутил-X-Phos (100 мг, 0,237 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (771 мг, 2,37 ммоль) в толуоле 9 мл нагревали в условиях перемешивания при 85 С в течение 18 часов. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (Гексаны: Этилацетат = 2:1) с получением титульного промежуточного соединения 3,3'-бис(((5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила.

**Промежуточное соединение 28: *tert*-бутил-(S)-((2-метокси-6-((4-(2-метил-4'-(2-оксоэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)метил)глицинат**



Стадия 1. Перемешиваемую смесь 4-йодфенола (5,0 г, 23 ммоль), 2-бром-1,1-  
 5 диэтоксиэтана (4,45 мл, 29,5 ммоль), карбоната калия (4,71 г, 34,1 ммоль) и йодида калия (1,89 г, 11,4 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) нагревали до 109 °С. Спустя 15 ч, полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Добавляли диэтиловый эфир (500 мл), и органический слой промывали водой (3 × 500 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при  
 10 помощи колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 10% этилацетата в гексанах) с получением 1-(2,2-диэтоксиэтокси)-4-йодбензола.

Стадия 2. Перемешиваемую смесь 3-бром-2-метилфенола (8,17 г, 43,7 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (11,1 г, 43,7 ммоль), ацетата калия (12,9 г, 131 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (640 мг, 0,87 ммоль) в диоксане (80 мл) нагревали до 110 °С. Спустя 3 ч добавляли 1-(2,2-диэтоксиэтокси)-4-йодбензол, водный раствор карбоната натрия (2 М, 68 мл, 140 ммоль) и [1,1'-  
 15 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (640 мг, 0,87 ммоль). Спустя 18 ч

реакционную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры, и добавляли этилацетат (500 мл). Органический слой промывали смесью воды и солевого раствора (1:1 об.:об., 300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 5 30% этилацетата в гексанах) с получением 4'-(2,2-диэтоксипрокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ола.

Стадия 3. Трифторметансульфоновый ангидрид (0,798 мл, 4,74 ммоль) добавляли при помощи шприца к перемешиваемой смеси 4'-(2,2-диэтоксипрокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ола (1,00 г, 3,16 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,38 мл, 7,90 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С. Спустя 30 мин добавляли этанол (0,5 мл). Спустя 5 мин реакционную смесь 10 концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 10% этилацетата в гексанах) с получением трифторметансульфоната 4'-(2,2-диэтоксипрокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ола.

Стадия 4. Перемешиваемую смесь трифторметансульфоната 4'-(2,2-диэтоксипрокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ола (1,06 г, 2,370 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-15 диоксаборолан) (722 мг, 2,84 ммоль), ацетата калия (744 мг, 7,59 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (173 мг, 0,237 ммоль) в диоксане (8,0 мл) нагревали до 95 °С. Спустя 17 ч полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 10% этилацетата в гексанах) с 20 получением 2-(4'-(2,2-диэтоксипрокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

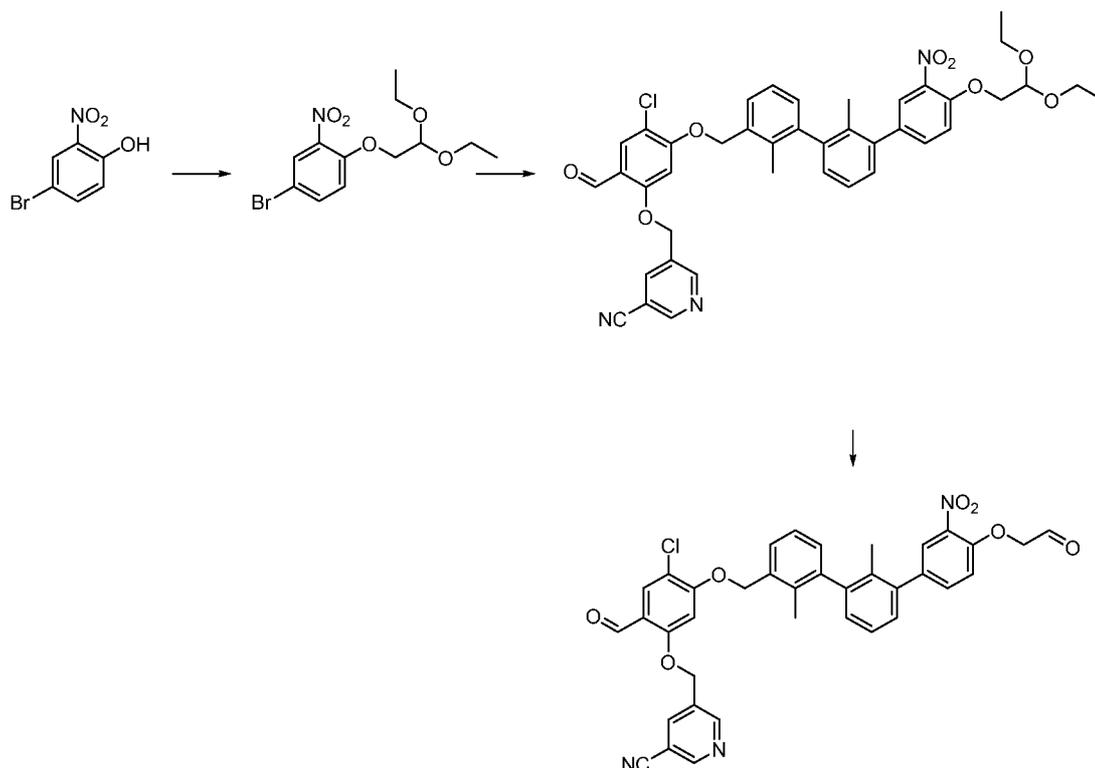
Стадия 5. Перемешиваемую смесь 2-(4'-(2,2-диэтоксипрокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (785 мг, 1,84 ммоль), (*S*)-4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (432 мг, 2,03 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2 М, 3,7 мл, 7 ммоль) и 25 хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (73 мг, 0,092 ммоль) в диоксане (8,0 мл) и воде (0,5 мл) нагревали до 200 °С. Спустя 15 ч полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры, фильтровали через целит, и отфильтрованный осадок экстрагировали этилацетатом (60 мл). Органический слой промывали смесью воды и солевого раствора (1:1 об.:об., 50 мл), высушивали 30 над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 50% этилацетата в гексанах) с получением (*S*)-4-(4'-(2,2-диэтоксипрокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола.

Стадия 6. Перемешиваемую смесь (*S*)-4-(4'-(2,2-диэтоксипрокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (797 мг, 1,84 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (442 мг, 2,58 ммоль), карбоната цезия (1,08 г, 3,32 ммоль) и метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) (73 мг,

0,092 ммоль) в толуоле (8,0 мл) нагревали до 200 °С. Спустя 15 ч полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 40% этилацетата в гексанах) с получением (S)-6-((4-(4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метоксиникотинальдегида.

Стадия 7. *N,N*-Диизопропилэтиламин (0,77 мл, 4,4 ммоль) добавляли при помощи шприца к перемешиваемой смеси (S)-6-((4-(4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метоксиникотинальдегида (250 мг, 0,44 ммоль) и гидрохлорида трет-бутилглицината (591 мг, 3,52 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) при комнатной температуре. Спустя 23 мин последовательно добавляли уксусную кислоту (0,3 мл), цианоборогидрид натрия (221 мг, 3,52 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (747 мг, 3,52 ммоль). Спустя 10 мин реакционную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением трет-бутил-(S)-((6-((4-(4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метокси-пиридин-3-ил)метил)глицината.

**Промежуточное соединение 29: 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3''-нитро-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил**



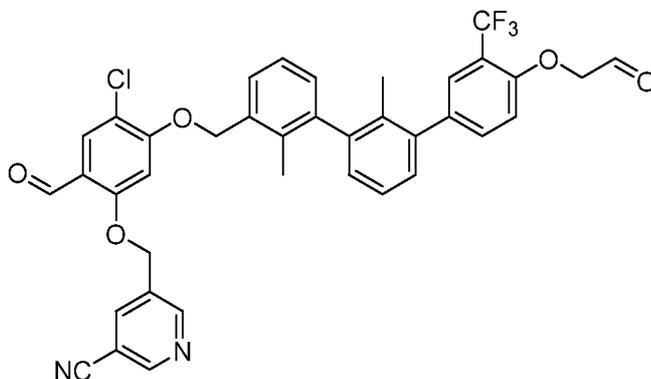
Стадия 1. Перемешиваемую смесь 4-бром-2-нитрофенола (1,00 г, 4,59 ммоль), 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (1,04 мл, 6,88 ммоль), карбоната калия (1,27 г, 9,17 ммоль) и йодида калия (152 мг, 0,917 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (7,0 мл) нагревали до 100 °С. Спустя 18 ч полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Добавляли диэтиловый эфир (150

мл), и органический слой промывали водой (2 × 100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 15% этилацетата в гексанах) с получением 4-бром-1-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-нитробензола.

5 Стадия 2. Перемешиваемую смесь 4-бром-1-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-нитробензола (123 мг, 0,370 ммоль), 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила (150 мг, 0,246 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2 М, 0,49 мл, 1 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (9,7 мг, 0,012 ммоль) в диоксане (2,0 мл) и воде (0,5 мл) нагревали до 91 °С. Спустя 14 ч реакционную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры, и добавляли этилацетат (60 мл). Органический слой промывали смесью воды и солевого раствора (1:1 об.:об., 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 70% этилацетата в гексанах) с получением  
10 5-((4-хлор-5-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-3''-нитро-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила.

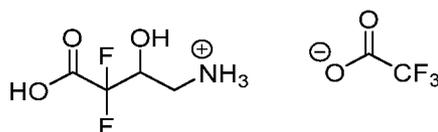
Стадия 3. Концентрированную хлористоводородную кислоту (0,25 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 5-((4-хлор-5-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-3''-нитро-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила (181 мг, 0,246  
20 ммоль) в диоксане (3,0 мл) при комнатной температуре. Спустя 60 мин последовательно добавляли этилацетат (60 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5,0 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-  
25 ((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3''-нитро-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила, который использовали без дальнейшей очистки.

**Промежуточное соединение 30: 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-3''-(трифторметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил**



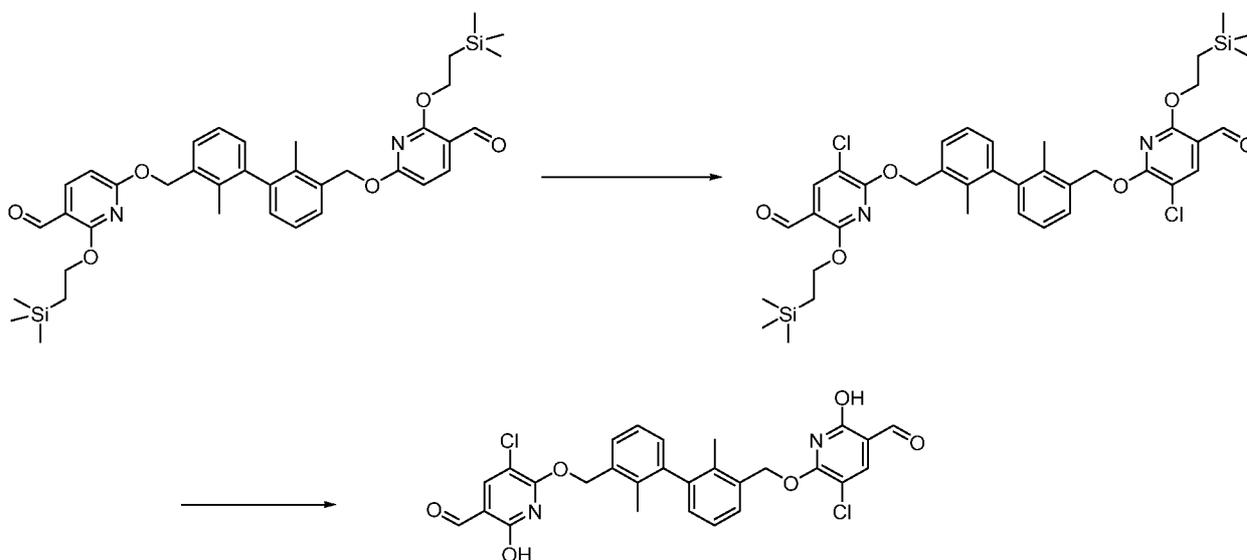
5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-3''-(трифторметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил синтезировали образом, сходным с 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3''-нитро-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрилом с использованием 4-бром-2-(трифторметил)фенола вместо 4-бром-2-нитрофенола.

**Промежуточное соединение 31: 2,2,2-трифторацетат 3-карбокси-3,3-дифтор-2-гидроксипропан-1-аминия**



Водный раствор гидроксида натрия (1 М, 10 мл, 10 ммоль) добавляли при помощи шприца к перемешиваемому раствору этил-4-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (1,44 г, 5,08 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и метаноле (20 мл) при комнатной температуре. Спустя 20 мин добавляли диэтиловый эфир (140 мл), и органический слой промывали смесью 0,5 М водного раствора соляной кислоты и солевого раствора (1:2 об.:об., 60 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в дихлорметане (10 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Спустя 2,5 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и азеотропически высушивали путем концентрирования раствора толуола под пониженным давлением (3 × 20 мл) с получением 2,2,2-трифторацетата 3-карбокси-3,3-дифтор-2-гидроксипропан-1-аминия.

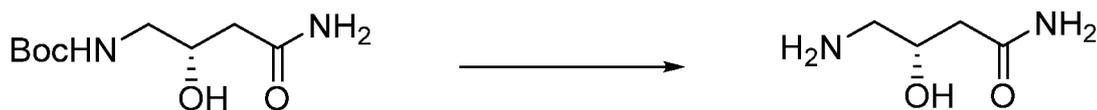
**Промежуточное соединение 32: 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-гидроксиникотинальдегид)**



6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) (1,8 г, 2,65 ммоль) и 2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидин (1,19 г, 5,7 ммоль) растворяли в 1:1 смеси хлороформа и N,N-диметилформамида (80 мл). К перемешиваемому раствору по каплям добавляли 4М HCl в диоксане (1,46 мл, 5,8 ммоль). Спустя 30 мин реакционную смесь разбавляли метилхлоридом (100 мл), и промывали насыщ. водным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,16 (s, 2H), 8,07 (s, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,55 (s, 4H), 4,60 – 4,53 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,22 – 1,16 (m, 4H), 0,07 (s, 18H).

6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) (0,90 г, 1,2 ммоль) и фторид цезия (0,73 г, 4,8 ммоль) суспендировали в N,N-диметилформамиде (8 мл). Суспензию нагревали до 60 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водным хлоридом аммония, соевым раствором, и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-гидрокси-никотинальдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,48 (s, 2H), 10,00 (s, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,52 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,10 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,55 (s, 4H), 2,01 (s, 6H).

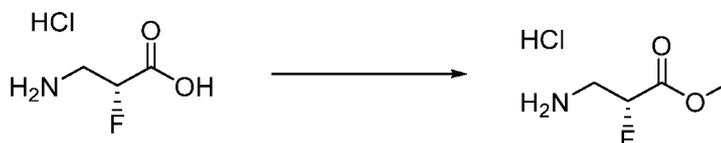
#### Промежуточное соединение 33: (S)-4-амино-3-гидоксибутанамид



4 н. соляную кислоту в 1,4-диоксане (7,4 мл, 7,34 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(S)-(4-амино-2-гидрокси-4-оксобутил)карбамата (811 мг, 3,72 ммоль) в метаноле - выделение газа. Спустя 1 ч растворитель удаляли под пониженным давлением. Осадок совместно выпаривали с дихлорметаном, и осадок подвергали воздействию высокого вакуума, с получением (S)-4-амино-3-гидроксибутанамида (402 мг, 91%).

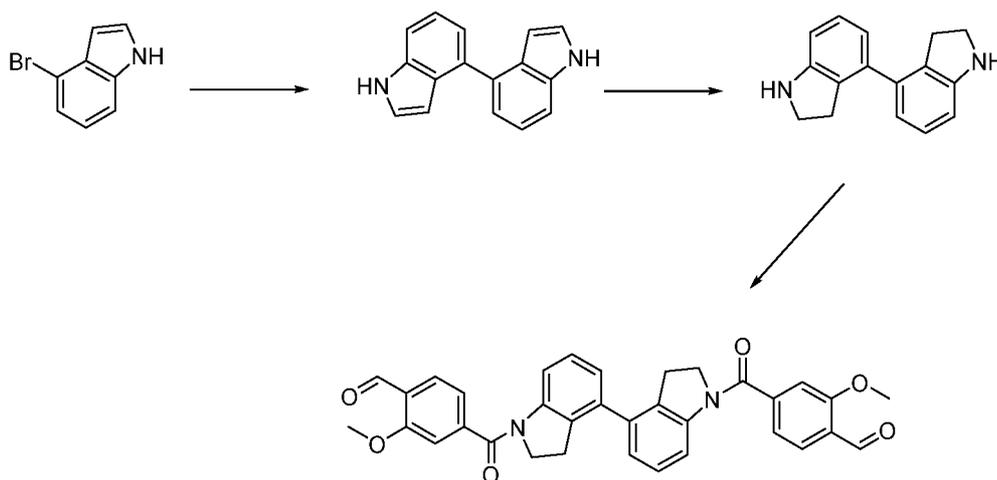
*Трет*-бутил-(S)-(4-амино-2-гидрокси-4-оксобутил)карбамат получали, следуя методике, приведенной в *J. Med. Chem.* 1985,28, 1612-1617.

#### Промежуточное соединение 34: Гидрохлорид этил-(R)-3-амино-2-фторпропаноата



Раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (4 н., 8,8 мл, 35,3 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида (R)-3-амино-2-фторпропановой кислоты (253 мг, 1,76 ммоль) в этаноле (8 мл). Спустя 2 часа растворитель удаляли под пониженным давлением. Осадок совместно выпаривали с дихлорметаном (10 мл). Осадок подвергали воздействию высокого вакуума, с получением гидрохлорида этил-(R)-3-амино-2-фторпропаноата (311 мг, 103 %).

**Промежуточное соединение 35: 4,4'-([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-метоксибензальдегид)**



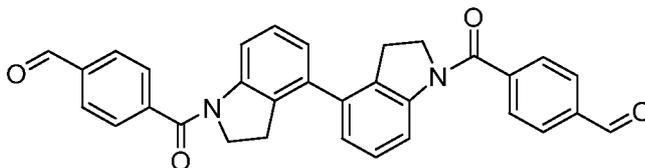
Стадия 1: Во флаконе для микроволнового реактора 4-броминдол (1,0 г, 5,1 ммоль), Xphos (97,0 мг, 0,20 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (52,0 мг, 0,057 ммоль) растворяли в 80,00 мл диоксана при комнатной температуре. Флакон запечатывали и продували аргоном. В указанный флакон добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолат (2,2 мл, 15,30 ммоль) и триметиламин (2,1 мл, 15,30 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 95°C в течение 3 часов в атмосфере аргона. Флакон убирали из условий нагревания и оставляли для охлаждения до комнатной температуры. К указанному флакону для микроволнового реактора добавляли 4-броминдол (1,0 г, 5,1 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (52,0 мг, 0,057 ммоль), гидратфосфат калия (3,5 г, 15,20 ммоль) и 8,00 мл воды при комнатной температуре. Флакон запечатывали и продували аргоном. Смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Флакон убирали из условий нагревания, и неочищенное вещество разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Затем органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и неочищенное вещество вводили сухим образом в колонку с силикагелем и элюировали 20%-60% этилацетата/гексанов с получением 4,4'-бииндола.

Стадия 2: В круглодонной колбе 4,4'-бииндол (1,0 г, 4,31 ммоль) растворяли в 30,00 мл уксусной кислоты при комнатной температуре. К указанному раствору по порциям добавляли 811,00 мг цианоборогидрида натрия за 20 минут при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Неочищенное вещество гасили 2,0M NaOH, и органический слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и

неочищенное вещество вводили сухим образом в колонку с силикагелем и элюировали 80-100% этилацетата/гексанов с получением 4,4'-бииндолина.

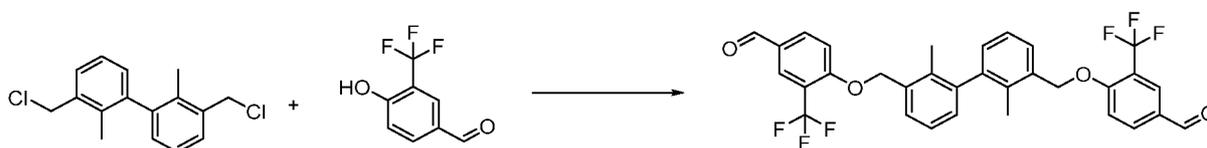
Стадия 3: В круглодонной колбе 4-формил-3-метоксибензойную кислоту (97,00 мг, 0,54 ммоль) растворяли в 3,00 ТГФ при комнатной температуре. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли оксалилхлорид (0,10 мл, 1,08 ммоль) и затем одну каплю ДМФА. Наблюдали выделение газа. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 минут. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и неочищенное вещество повторно растворяли в 3,00 ТГФ. В отдельном флаконе 4,4'-бииндолин (51,00 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 2,00 мл ТГФ при комнатной температуре. Раствор 4,4'-бииндолина добавляли к неочищенному веществу при комнатной температуре, и затем триметиламин (0,15 ммоль, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Раствор гасили насыщенным бикарбонатом натрия, и органический слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Неочищенное вещество вводили сухим образом в колонку с силикагелем и элюировали 20-100% этилацетатом/гексанами с получением 4,4'-([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-метоксибензальдегид).

**Промежуточное соединение 36: 4,4'-([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)добензальдегид**



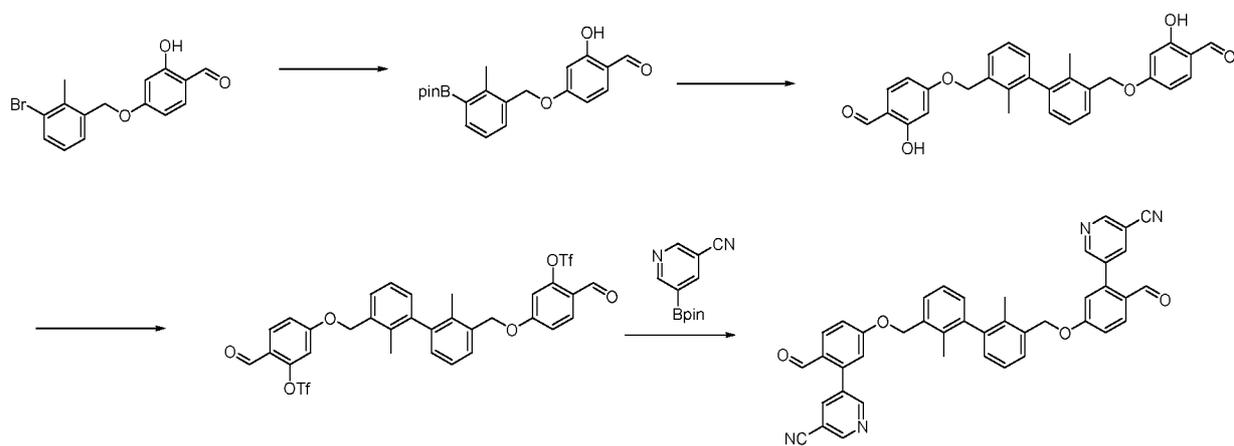
4,4'-([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)добензальдегид получали образом, сходным с показанным для Промежуточного соединения 35, с использованием 4-формилбензойной кислоты вместо 4-формил-3-метоксибензойной кислоты.

**Промежуточное соединение 37: 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-(трифторметил)бензальдегид)**



4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-(трифторметил)бензальдегид) получали аналогично Промежуточному соединению 11, начиная с 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида.

**Промежуточное соединение 38: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-формил-3,1-фенилен))диникотинитрил**



Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-гидроксibenзальдегид (300 мг, 0,94 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (322 мг, 1,27 ммоль, 1,35 экв.), [1,1'-

- 5 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (69 мг, 0,09 ммоль, 10 мол%), ацетат калия (184 мг, 1,88 ммоль, 2,0 экв.) и 1,4-диоксан (9,4 мл, 0,1M) при комнатной температуре. Сосуд запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и неочищенный 2-гидрокси-4-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)бензальдегид использовали без дальнейшей очистки.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли неочищенный 2-гидрокси-4-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)бензальдегид, 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-гидроксibenзальдегид (300 мг, 0,94 ммоль, 1,0 экв.), [1,1'-

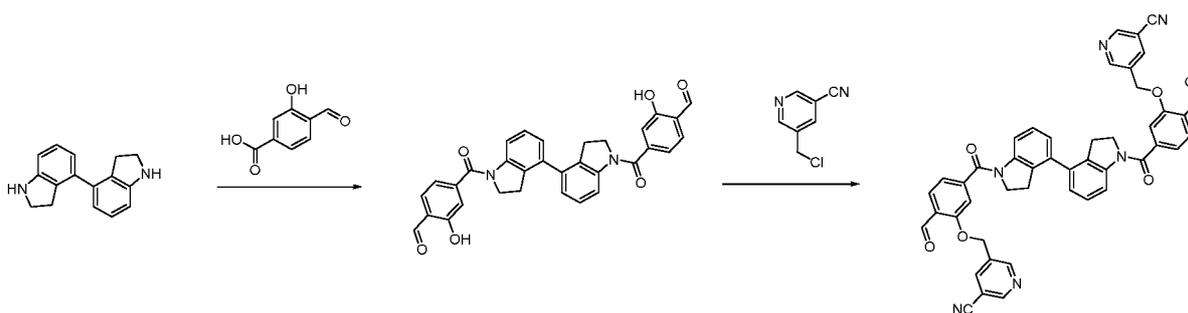
- 15 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (69 мг, 0,09 ммоль, 10 мол%), карбонат калия (260 мг, 1,88 ммоль, 2,0 экв.), N,N-диметилформамид (9,4 мл, 0,1M) и воду (0,9 мл) при комнатной температуре. Сосуд запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит.
- 20 Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали один раз водой и один раз солевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-
- 25 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-гидроксибензальдегид).

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-гидроксибензальдегид) (250 мг, 0,52 ммоль) и метиленхлорид (5,2 мл, 0,1M) при комнатной температуре в атмосфере азота. Сосуд охлаждали до 0 °C, и по каплям добавляли трифлатный ангидрид (0,19 мл, 1,14 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, после чего медленно нагревали до комнатной температуры. Спустя 2 часа, реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (10 мл), и содержимое флакона промывали x1 насыщенным водным бикарбонатом натрия, один раз водой, и один раз соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением (((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-формил-3,1-фенилен) бис(трифторметансульфонат).

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли (((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-формил-3,1-фенилен) бис(трифторметансульфонат) (279 мг, 0,34 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинонитрил (188 мг, 0,82 ммоль, 2,4 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (26 мг, 0,03 ммоль, 10 мол%), карбонат калия (113 мг, 0,82 ммоль, 2,0 экв.), N,N-диметилформамид (3,4 мл, 0,1M) и воду (0,4 мл) при комнатной температуре. Сосуд запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали один раз водой и один раз соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-формил-3,1-фенилен))диникотинонитрила.

**Промежуточное соединение 39: 5,5'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил**

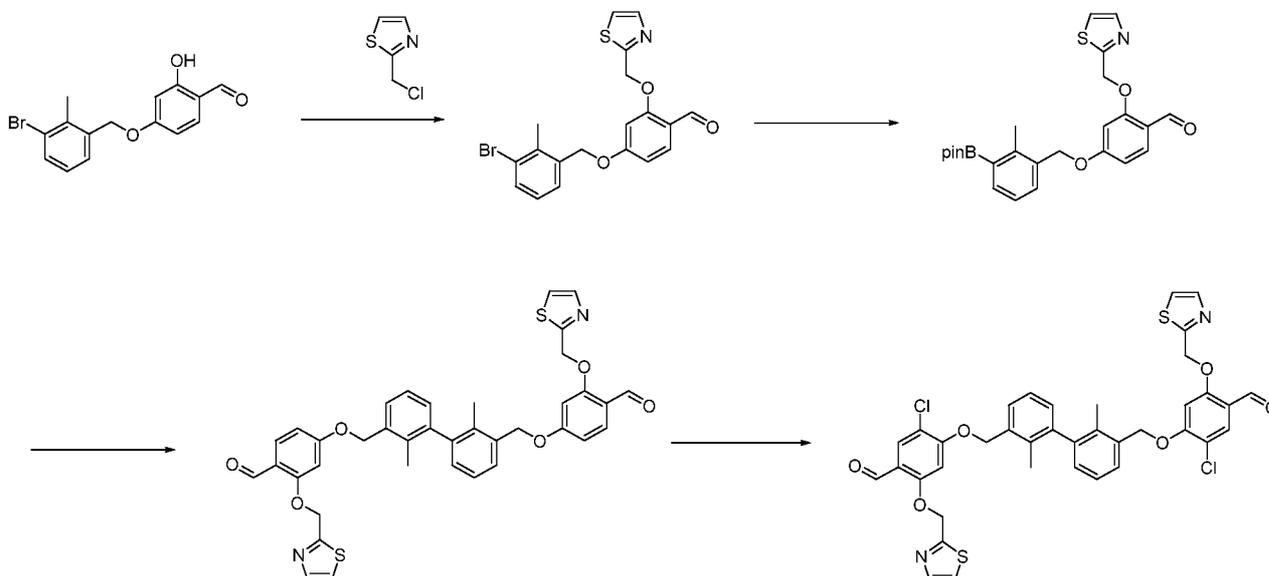


Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 4,4'-бииндолин (500 мг, 2,1 ммоль), 4-формил-3-гидроксибензойную кислоту (872 мг, 5,25 ммоль, 2,5 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (1,83 мл, 10,5 ммоль, 5,0 экв.) и N,N-диметилформамид (21,0 мл, 0,1M) при комнатной температуре. В сосуд добавляли 3-оксидгексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния (1,76 г, 4,6 ммоль, 2,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего разбавляли этилацетатом (10 мл). Смесь подкисляли до

pH = 2 при помощи 1 н. водной хлористоводородной кислоты, затем промывали x1 водой и x1 соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 4,4'-([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-гидроксибензальдегид).

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 4,4'-([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-гидроксибензальдегид) (492 мг, 0,92 ммоль), 5-(хлорметил)никотинитрил (309 мг, 2,0 ммоль, 2,2 экв.), карбонат калия (381 мг, 2,8 ммоль, 3,0 экв.), йодид натрия (35 мг, 0,23 ммоль, 25 мол%) и N,N-диметилформамид (9,2 мл, 0,1M) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (30 мл). Затем смесь промывали x1 водой и x1 соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 5,5'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрила.

**Промежуточное соединение 40: 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-дил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(тиазол-2-илметокси)бензальдегид)**



20

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл добавляли 4-(3-бром-2-метилбензил)окси-2-гидроксибензальдегид (750 мг, 2,3 ммоль), 2-(хлорметил)тиазол (374 мг, 3,5 ммоль, 1,2 экв.), карбоната калия (336 мг, 2,0 ммоль, 1,5 экв.), йодид натрия (62 мг, 0,41 ммоль, 25 мол%) и N,N-диметилформамид (23,0 мл, 0,1M) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и

разбавляли этилацетатом (40 мл). Смесь промывали один раз водой и один раз соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-(тиазол-2-илметокси)бензальдегида.

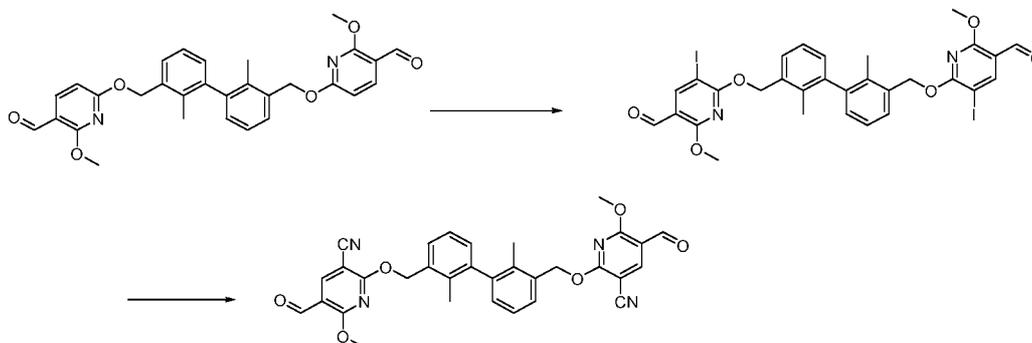
Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-(тиазол-2-илметокси)бензальдегид (460 мг, 1,1 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (377 мг, 1,49 ммоль, 1,35 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (81 мг, 0,11 ммоль, 10 мол%), ацетат калия (215 мг, 2,20 ммоль, 2,0 экв.), и 1,4-диоксан (11,0 мл, 0,1 М) при комнатной температуре. Сосуд запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °С в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и неочищенный 4-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)-2-(тиазол-2-илметокси)бензальдегид использовали без дальнейшей очистки.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли неочищенный 4-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)-2-(тиазол-2-илметокси)бензальдегид, 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-(тиазол-2-илметокси)бензальдегид (460 мг, 1,1 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (81 мг, 0,11 ммоль, 10 мол%), карбонат калия (304 мг, 2,2 ммоль, 2,0 экв.), N,N-диметилформамид (11,0 мл, 0,1 М) и воду (1,1 мл) при комнатной температуре. Сосуд запечатывали, и смесь барботировали азотом в течение 5 минут, после чего нагревали до 90 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (10 мл), и содержимое флакона фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали один раз водой, затем соевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрила.

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(тиазол-2-илметокси)бензальдегид) (413 мг, 0,61 ммоль), N-хлорсукцинимид (204 мг, 1,5 ммоль, 2,5 экв.) и хлороформ (6,1 мл, 0,1М) при кт. К смеси добавляли каплю 4М хлористоводородной кислоты в диоксане. Спустя 2 часа, добавляли 1М водный сульфит натрия до исчезновения цвета. К указанной смеси добавляли 1 н. водный гидроксид натрия до достижения pH=7. Наконец, добавляли этилацетат (10 мл) и воду (10 мл), и

органический слой промывали один раз солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(тиазол-2-илметокси)бензальдегид) использовали без дальнейшей очистки.

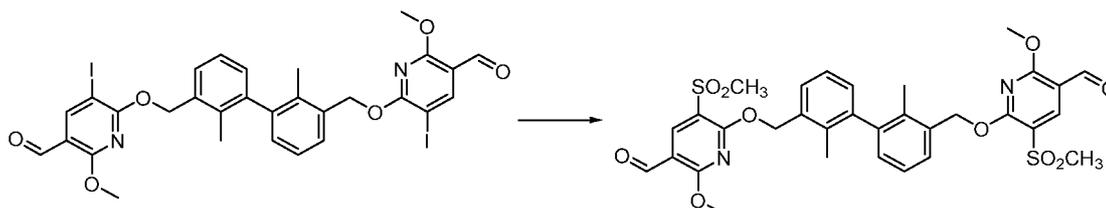
5 **Промежуточное соединение 41: 2,2'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-формил-6-метоксиникотинитрил)**



Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегид) (150 мг, 0,29 ммоль), N-йодсукцинимид (144 мг, 0,64 ммоль, 2,2 экв.) и метиленхлорид (2,9 мл, 0,1М) при кт. В сосуд добавляли 1 каплю трифторуксусной кислоты. Спустя 2 часа, смесь разбавляли метиленхлоридом 10 мл и водой (10 мл). Органический слой промывали один раз солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-йод-2-метоксиникотинальдегид).

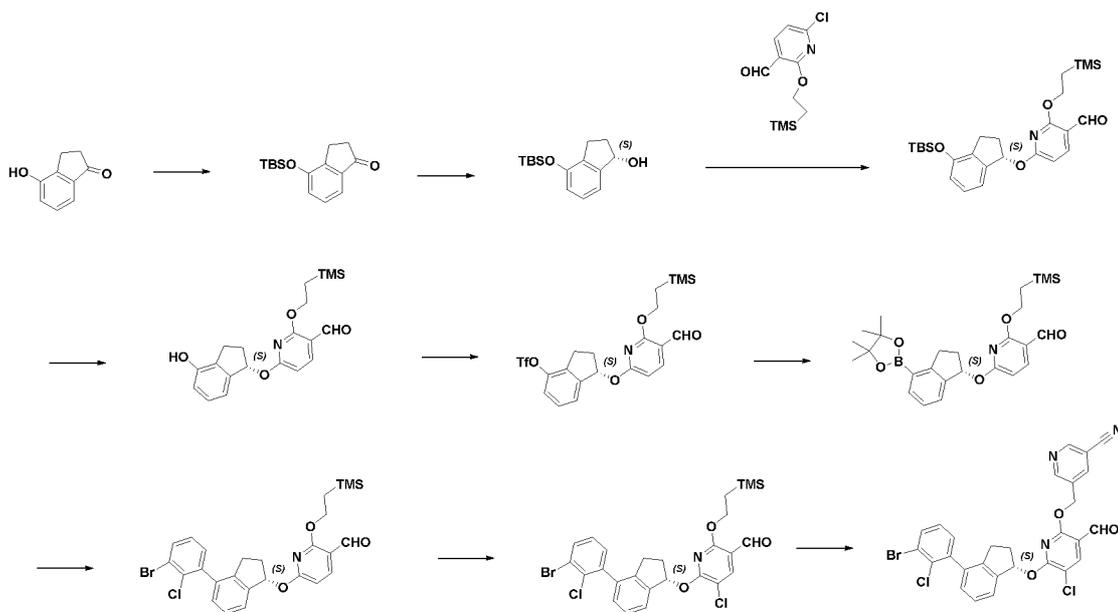
В 2-драмовую мензурку добавляли 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-йод-2-метоксиникотинальдегид) (166 мг, 0,22 ммоль), цианид меди(I) (59 мг, 0,66 ммоль, 3,0 экв.) и ацетонитрил (0,9 мл, 0,25М). Смесь нагревали до кипения в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат 2,2'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-формил-6-метоксиникотинитрил) концентрировали под вакуумом и использовали без дальнейшей очистки.

25 **Промежуточное соединение 42: 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-(метилсульфонил)никотинальдегид)**



В 2-драмовую мензурку добавляли 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-йод-2-метоксиникотинальдегид) (166 мг, 0,22 ммоль),  
 метабисульфит калия (196 мг, 0,88 ммоль, 4,0 экв.), формиат натрия (66 мг, 0,97 ммоль, 4,4 экв.),  
 бромид тетрабутиламмония (156 мг, 0,48 ммоль, 2,2 экв.), ацетат палладия (II) (5,0 мг, 0,02 ммоль,  
 5 10 мол%), трифенилфосфин (17 мг, 0,07 ммоль, 30 мол%), 1,10-фенантролин (12 мг, 0,07 ммоль,  
 30 мол%) и ДМСО (1,1 мл, 0,2М) при комнатной температуре. Смесь барботировали азотом в  
 течение 5 минут и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли метилйодид (0,041 мл, 0,66  
 ммоль, 3,0 экв.), и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и  
 промывали один раз водой, затем солевым раствором. Органический слой затем высушивали над  
 10 сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество  
 очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента  
 подвижной фазы 0-10% метанола в метиленхлориде с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-  
 бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-(метилсульфонил)никотинальдегид).

**Промежуточное соединение 43: (S)-5-(((6-(((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-  
 15 ил)окси)-5-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрил**



Стадия 1: К раствору 4-гидроксииндан-1-она в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл) добавляли имидазол.  
 Смесь перемешивали в течение 5 минут, и к ней по порциям добавляли трет-  
 бутилдиметилсилилхлорид при охлаждении в ледяной ванне. Смесь перемешивали в течение 16  
 20 часов при комнатной температуре и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали лимонной  
 кислотой, водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния,  
 фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный осадок очищали при  
 помощи колоночной хроматографии (Гекс.-EA) с получением 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-  
 индан-1-она (54 г, выход 101%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,15 (t, 1H, J=  
 25 7,5 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 2,93 (t, 2H, J= 5,7 Гц), 2,57 (t, 2H, J= 5,7 Гц), 0,81 (s, 9H), 0,15 (s,  
 6H).

Стадия 2: В круглодонную колбу вместимостью 3000 мл добавляли (R)-(+)-2-метил-CBS-оксаборолонидин (8,397 г, 30,29 ммоль), толуол (30 мл) и боран-диметилсульфид (105,35 мл, 1111 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем разбавляли ДХМ (240 мл) и охлаждали до -20° С. Раствор 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (53,0 г, 202 ммоль) в ДХМ (240 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. при поддержании температуры реакции на -10±5° С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (500 мл) по каплям. Охлаждающую ванну удаляли, и реакционную смесь нагревали до кт, затем примерно половину объема реакционной смеси отгоняли с использованием устройства для молекулярной перегонки. Весь оставшийся растворитель затем выпаривали под пониженным давлением с получением твердого вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EA-Гекс., с получением требуемого продукта (58 г, выход 109%) в виде масла, которое кристаллизовалось при выстаивании. ИЭР/МС m/z: [M-OH]<sup>+</sup> = 247. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,13 (dt, J = 15,3, 0,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,23 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,00 (ddd, J = 16,2, 8,6, 4,7 Гц, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 1H), 2,46 (dddd, J = 13,1, 8,3, 6,9, 4,7 Гц, 1H), 1,92 (dddd, J = 13,6, 8,6, 6,3, 5,2 Гц, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,20 (d, J = 1,8 Гц, 6H).

Стадия 3: Раствор (S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (6,0 г, 22,7 ммоль) и 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (11,7 г, 45,4 ммоль) в толуоле (40 мл) дегазировали путем интенсивного барботирования N<sub>2</sub> через раствор в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,02 г, 4,54 ммоль), t-BuXPhos (3,85 г, 9,07 ммоль) и карбонат цезия (29,5 г, 90,8 ммоль), и барботирование продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 35 С в течение 48 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали до кт и разбавляли ДХМ. Фильтровали через целит и напрямую загружали в колонку с силикагелем, элюировали Гекс.-ДХМ с получением (S)-6-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (9,51 г, выход 86%) в виде светлого масла, которое кристаллизовалось при выстаивании. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,29 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,92 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 – 8,04 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,10 (dt, J = 15,5, 0,8 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 1H), 6,50 – 6,41 (m, 2H), 5,68 – 5,53 (m, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 3,07 (ddd, J = 16,3, 8,8, 5,2 Гц, 1H), 2,86 (ddd, J = 16,3, 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,51 (dddd, J = 13,9, 8,6, 7,1, 5,3 Гц, 1H), 2,14 (dddd, J = 13,9, 8,7, 5,5, 4,4 Гц, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

Стадия 4: (S)-6-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (4,69 г, 9,66 ммоль) разбавляли в 50 мл ТГФ и охлаждали до -78 С. По каплям добавляли TBAF (9,66 мл, 9,66 ммоль), и реакционную смесь оставляли для нагревания до 0 С в течение 30 мин., с получением темно-оранжевого раствора. По каплям добавляли AcOH (0,552 мл, 9,655 ммоль), убирая большую часть цвета. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и цитратным буфером с pH 5. Органический слой высушивали

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), и реакционную смесь концентрировали. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле позволяла получить (S)-6-((4-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (2,75 г, выход 77%) и грязно-белое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,23 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 7,1, 4,2 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 8,4, 0,9 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 2H), 3,10 (ddd, J = 14,5, 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,89 (ddd, J = 15,8, 8,7, 5,2 Гц, 1H), 2,66 (dddd, J = 14,0, 8,6, 7,0, 5,4 Гц, 1H), 2,26 (dddd, J = 13,9, 8,7, 5,2, 4,2 Гц, 1H), 0,91 (s, 2H), 0,08 (s, 9H).

Стадия 5: Раствор (S)-6-((4-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (5,00 г, 13 ммоль) в 55 мл ДХМ подвергали воздействию пиридина (2,76 мл, 34 ммоль), DMAP (164 мг, 1,3 ммоль) и ТЕА (3,75 мл, 27 ммоль), охлаждали до -78 С и по каплям добавляли Tf<sub>2</sub>O (2,50 мл, 15 ммоль). Перемешивали в течение 15 мин, затем оставляли для нагревания до кт. Спустя 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали раствором лимонной кислоты, высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле (гекс.-ДХМ) позволяла получить трифторметансульфонат (S)-1-((5-формил-6-(2-(триметилсилил)этокси)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ила (6,42 г, выход 94%). [M+H] = 503,7. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,25 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 7,1, 5,0 Гц, 1H), 6,37 (dd, J = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 4,60 (td, J = 8,2, 1,2 Гц, 2H), 3,27 (ddd, J = 16,6, 8,9, 5,1 Гц, 1H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,72 (dddd, J = 13,7, 8,5, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,29 (dddd, J = 13,8, 8,8, 6,1, 4,9 Гц, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 2H), 0,07 (s, 9H). <sup>19</sup>F ЯМР δ -74,10.

Стадия 6: Раствор (S)-6-((4-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (6,42 г, 0,13 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,89 г, 15 ммоль), Pd-dppf (0.932g, 1,27 ммоль) и KOAc (3,75 г, 38 ммоль) в 55 мл диоксана перемешивали при 90 С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали. Очистка вещества, полученного из фильтрата при помощи ISCO (химическое окисление на месте) (ДХМ-гексаны), позволяла получить (S)-6-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (4,89 г, выход 79%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,24 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J = 7,1, 4,3 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 2H), 3,36 (ddd, J = 17,2, 8,7, 5,7 Гц, 1H), 3,15 (ddd, J = 17,2, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 2,60 (dddd, J = 14,1, 8,6, 7,1, 5,6 Гц, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,31 – 1,18 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Стадия 7: Раствор (S)-6-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (3,60 г, 7,5 ммоль), 2,6-дибром-

1-хлорбензола (6,06 г, 22,4 ммоль), Pd-dppf (471 мг, 0,748 ммоль) и  $K_2CO_3$  (2,58 мг, 19 ммоль) в 60 мл диоксана подвергали воздействию 10 мл воды и нагревали до 90 °С в течение 2 ч.

Реакционную смесь затем охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и высушивали при помощи  $MgSO_4$ .

Смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного масла. Очистка

5 при помощи колоночной хроматографии (ISCO, элюирование ДХМ-гексанами) позволяла

получить (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-

(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (3,05 г, выход 75%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$

10,25 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Гц, 1H),

7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,31 – 7,13 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,47 – 6,31 (m, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 2H), 2,99

10 (dd, J = 15,6, 9,6 Гц, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,21 (m, J = 8,5 Гц, 1H), 1,34 – 1,18 (m,

2H), 0,07 (s, 9H).

Стадия 8: Раствор (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-

(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (1,20 г, 2,20 ммоль) в 6 мл ДХМ и 3 мл ДМФА

подвергали воздействию Palau-Cl (557 мг, 2,75 ммоль) и ТФУ (33,7 мкл, 0,44 ммоль).

15 Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при кт, затем разбавляли ДХМ и подвергали

воздействию 10 мл насыщ. тиосульфата и 20 мл  $NaHCO_3$ . После интенсивного перемешивания в

течение 10 мин., органический слой отделяли, высушивали при помощи  $MgSO_4$ , фильтровали и

концентрировали. Очистка при помощи колоночной хроматографии (ISCO, элюирование ДХМ-

гексаны) позволяла получить (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-

20 хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (726 мг, выход 56 %).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,

Хлороформ-d)  $\delta$  10,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,34

(t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,58 (d, J = 22,9 Гц, 1H), 4,61 (t, J = 8,3 Гц, 2H),

2,94 – 2,77 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 1,27 – 1,17 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Стадия 9: Раствор (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-

25 хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (303 мг, 0,523 ммоль) в 5 мл ДМФА

подвергали воздействию CsF (318 мг, 2,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 60 °С.  $K_2CO_3$  (217 мг, 0,569 ммоль) и гидрохлорид 5-(хлорметил)никотинонитрила (148 мг, 0,784 ммоль).

Спустя 30 мин реакцию смесь разделяли между EtOAc и 2,5% LiCl. Органический слой промывали 2% LiCl, высушивали при помощи сульфата натрия, фильтровали и концентрировали.

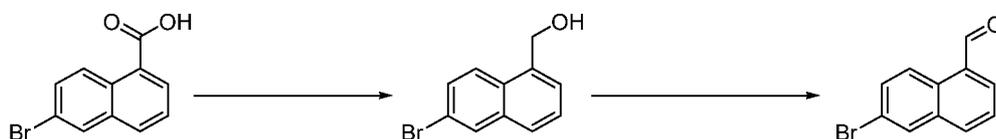
30 Очистка при помощи колоночной хроматографии (ISCO, элюирование EtOAc-гексанами)

позволяла получить (S)-5-(((6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-

3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил (Промежуточное соединение 43). ЖХМС-

ИЭР+ (m/z):  $[M+H]^+$  вычисл. для  $C_{28}H_{18}BrCl_2N_3O_3$ : 593,99; обнаруж.: 593,79.

#### Промежуточное соединение 44: 6-бром-1-нафтаальдегид

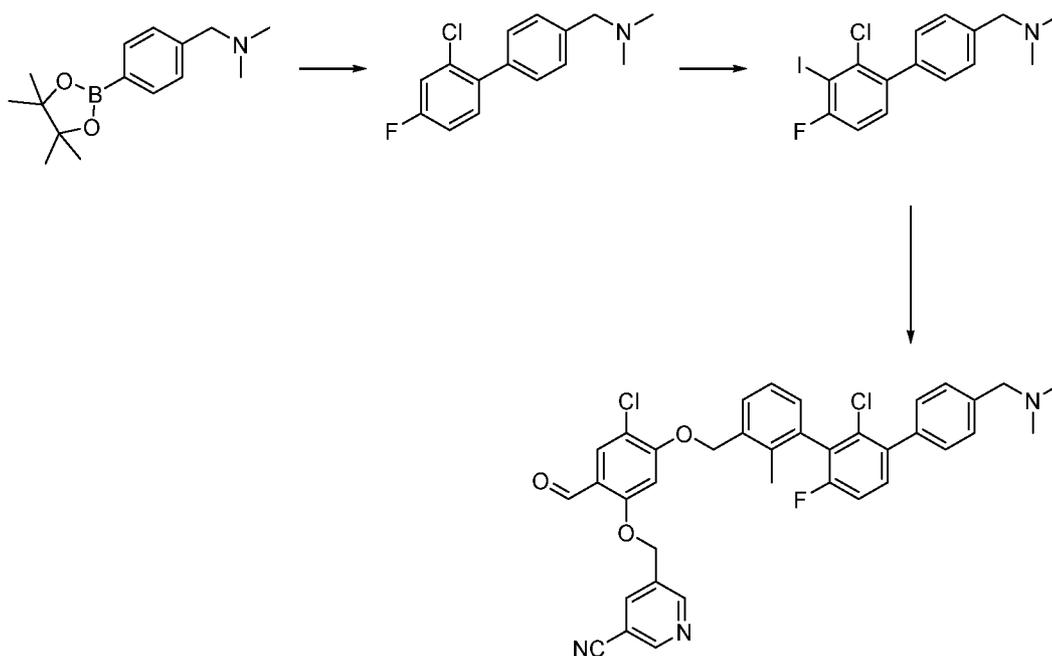


35

Стадия 1: 2 М раствор борандиметилсульфида (4 экв.) добавляли по каплям к суспензии 6-бром-1-нафтойной кислоты (250 мг, 0,996 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) при 0 °С. Сосуд с реакционной смесью затем нагревали до 35 °С в течение 1 часа. ЖХ/МС показывала полное поглощение исходного вещества. Сосуд с реакционной смесью затем охлаждали до 0 °С, и по каплям добавляли метанол до того, как прекращалось наблюдаемое выделение газа. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл), и экстрагировали (3 x 5 мл) этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом, и использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2: (6-бромнафталин-1-ил)метанол с предыдущей стадии разбавляли в метиленхлориде. При комнатной температуре добавляли реагент Десса-Мартина (1,2 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ЖХ/МС показывала полное поглощение исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии (EtOAc/Гексаны) с получением 6-бром-1-нафтальдегида.

**Промежуточное соединение 45: 5-((4-хлор-5-((2'-хлор-4''-(диметиламино)метил)-6'-фтор-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил**



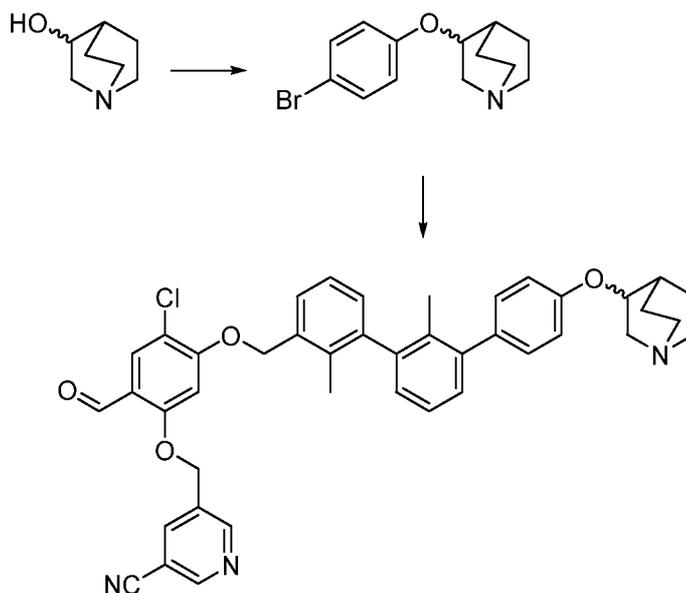
Стадия 1. Перемешиваемую смесь N,N-диметил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанамингидрохлорида (1,00 г, 3,36 ммоль), 1-бром-2-хлор-4-фторбензола (1,06 г, 5,04 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 8,4 мл, 16,8 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (79 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане нагревали до 100 °С. Спустя 50 мин, полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной

флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% метанола в дихлорметане) с получением 1-(2<sup>''</sup>-хлор-4<sup>''</sup>-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N,N-диметилметанамина.

Стадия 2. Раствор комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния и хлорида лития (1,0 М в тетрагидрофуране и толуоле, 6,46 мл, 6,5 ммоль) добавляли при помощи шприца к  
5 перемешиваемому раствору 1-(2'-хлор-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N,N-диметилметанамина (775 мг, 2,94 ммоль) в тетрагидрофуране (7,0 мл) при комнатной температуре. Спустя 2 ч, полученную смесь охлаждали до 0 °С, и йод (1,12 г, 4,41 ммоль) добавляли в виде твердого вещества в атмосфере азота. Спустя 20 мин добавляли водный раствор тиосульфата натрия (1,0 М, 5 мл), и полученную двухфазную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры при  
10 интенсивном перемешивании. Добавляли диэтиловый эфир (200 мл), и органический слой последовательно промывали смесью воды и насыщенного водного раствора карбоната натрия (10:1 об.:об., 100 мл) и водой (100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи  
15 колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 15% метанола в дихлорметане) с получением 1-(2'-хлор-4'-фтор-3'-йод-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N,N-диметилметанамина.

Стадия 3. Перемешиваемую смесь 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксид)метил)никотинонитрила (292 мг, 0,565 ммоль), 1-(2'-хлор-4'-фтор-3'-йод-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N,N-диметилметанамина (200 мг, 0,513 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 1,0 мл, 2,0 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-  
20 2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (10 мг, 0,013 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) нагревали до 105 °С в термостате. Спустя 60 мин, полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% метанола в дихлорметане) с получением 5-((4-хлор-5-  
25 ((2'-хлор-4''-((диметиламино)метил)-6'-фтор-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинонитрила.

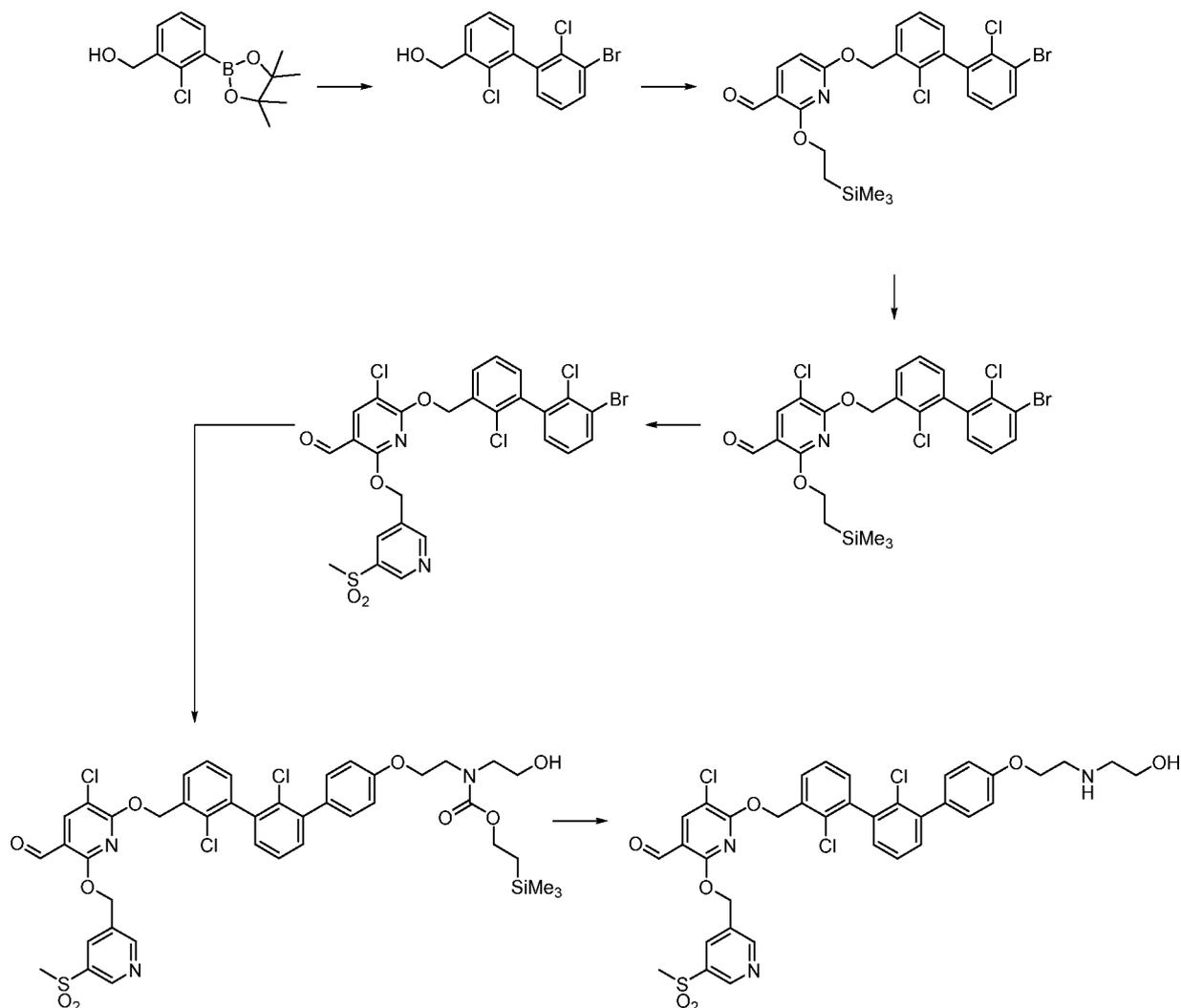
**Промежуточное соединение 46: 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(хинуклидин-3-илокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил**



Стадия 1. Диизопропилазодикарбоксилат (464 мг, 2,29 ммоль) добавляли при помощи  
5 шприца к перемешиваемой смеси хинуклидин-3-ола (117 мг, 0,918 ммоль), 4-бромфенола (476 мг, 2,75 ммоль) и трифенилфосфина (650 мг, 2,48 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) при комнатной температуре. Спустя 5 мин, полученную смесь нагревали до 50 С в термостате. Спустя 2 ч, полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры и очищали при помощи  
10 колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% этилацетата в гексанах к от 0 до 20% метанола в дихлорметане к 3% триэтиламина и 20% метанола в дихлорметане) с получением 3-(4-бромфенокси)хинуклидина.

Стадия 2. Перемешиваемую смесь 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила (30  
15 мг, 0,049 ммоль), 3-(4-бромфенокси)хинуклидина (28 мг, 0,099 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 200 мкл, 0,40 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-  
триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (2 мг, 0,002 ммоль) в 1,4-  
диоксане (1,5 мл) нагревали до 105 °С в термостате. Спустя 60 мин, полученную смесь оставляли  
для охлаждения до комнатной температуры. Добавляли диэтиловый эфир (20 мл) и этилацетат (10  
мл), и органический слой промывали смесью воды и насыщенного водного раствора карбоната  
20 натрия (10:1 об.:об., 2 × 30 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(хинуклидин-3-илокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-  
формилфенокси)метил)никотинонитрила.

**Промежуточное соединение 47: 2,2,2-трифторацетат 5-хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этоксид)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегида**



5 Стадия 1. Перемешиваемую смесь (2-хлор-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (22,4 г, 83,3 ммоль), 1,3-дибром-2-хлорбензола (33,8 г, 125 ммоль), карбоната калия (27,6 г, 200 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,83 г, 2,50 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (40 мл) нагревали до 115 °С в термостате. Спустя 90 мин, полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры и фильтровали через

10 целит. Добавляли этилацетат (500 мл), и органический слой промывали смесью воды и солевого раствора (1:1 об.:об., 300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% этилацетата в гексанах) с получением (3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанола.

15 Стадия 2. Гидрид натрия (60% масс./масс. дисперсия в минеральном масле, 1,70 г, 42,4 ммоль) добавляли в виде твердого вещества к перемешиваемому раствору (3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанола (11,7 г, 35,3 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (200 мл) в атмосфере

азота при 0 °С. Спустя 45 мин, 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (9,11 г, 35,3 ммоль) добавляли в виде твердого вещества в атмосфере азота. Спустя 13,5 ч, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), и полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Добавляли этилацетат (267 мл), диэтиловый эфир (400 мл) и тетрагидрофуран (133 мл), и органический слой промывали водой (800 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% этилацетата в гексанах) с получением 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида.

10 Стадия 3. Добавляли раствор соляной кислоты (4,0 М в 1,4-диоксане, 5,46 мл, 22 ммоль) при помощи шприца за 5 мин к перемешиваемой смеси 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (11,0 г, 19,8 ммоль) и 2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидина (4,58 г, 21,8 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) и хлороформе (50 мл) при комнатной температуре. Спустя 30 мин, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (300 мл) и воды (200 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 250 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% этилацетата в гексанах) с получением 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-(2- 20 (триметилсилил)этокси)никотинальдегида.

Стадия 4. Фторид цезия (1,55 г, 10,2 ммоль) добавляли в виде твердого вещества в атмосфере азота к перемешиваемому раствору 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (1,50 г, 2,55 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре, и полученную смесь нагревали до 70 °С в термостате. Спустя 45 мин, 3-(хлорметил)-5-(метилсульфонил)пиридин (577 мг, 2,81 ммоль) добавляли в виде твердого вещества в атмосфере азота. Спустя 75 мин, полученную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (83 мл) и диэтиловый эфир (167 мл), и органический слой промывали водой (2 × 250 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегида.

Стадия 5. Перемешиваемую смесь 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегида (500 мг, 0,761 ммоль), 2-(триметилсилил)этил (2-гидроксиэтил)(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)карбамата (412 мг, 0,914 ммоль), насыщенного водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 1,5 мл, 3,0 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (28 35



концентрировали под пониженным давлением, и осадок азеотропически высушивали путем концентрирования раствора толуола под пониженным давлением ( $2 \times 50$  мл). Осадок растворяли в толуоле (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Спустя 5 мин, полученную смесь охлаждали до  $-78$  °С. Спустя 10 мин раствор триметилалюминия (2,0 М в толуоле, 13,4 мл, 27 ммоль) добавляли при помощи шприца. В отдельном реакционном сосуде, тетравинилстаннан (2,67 мл, 14,6 ммоль) добавляли при помощи шприца к перемешиваемой смеси раствора метиллития (1,6 М в диэтиловый эфир, 33,6 мл, 54 ммоль) в толуоле (100 мл) при  $0$  °С. Спустя 15 мин, полученную смесь охлаждали до  $-78$  °С. Спустя 15 мин, смесь высушенного осадка из первой реакции и триметилалюминия в толуоле добавляли при помощи трубочки за 10 мин. Спустя 78 мин, полученную смесь нагревали до  $0$  °С. Спустя 100 мин, добавляли раствор бромида винилмагния (1,0 М в тетрагидрофуране, 48,8 мл, 49 ммоль) при помощи шприца. Спустя 2 ч, добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия за 5 мин, и полученную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры при интенсивном перемешивании, и фильтровали через целит. Отфильтрованный осадок экстрагировали этилацетатом (200 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением (R)-N-((S)-5-бром-1-винил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

Стадия 2. Газировали озоном перемешиваемый раствор (R)-N-((S)-5-бром-1-винил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (667 мг, 1,95 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и метаноле (20 мл) при  $-78$  °С в течение 9 мин, при этом получали смесь, окрашенную в интенсивный синий цвет. Газировали азотом полученную смесь в течение 11 мин, и к этому времени синий цвет рассеивался. Добавляли борогидрид натрия (442 мг, 11,7 ммоль) в виде твердого вещества в атмосфере азота. Спустя 15 мин, полученную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры в течение 15 мин. Спустя 30 мин, добавляли водный раствор тиосульфата натрия (1,0 М, 5 мл), и полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Добавляли этилацетат (100 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), и органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением (R)-N-((R)-5-бром-1-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

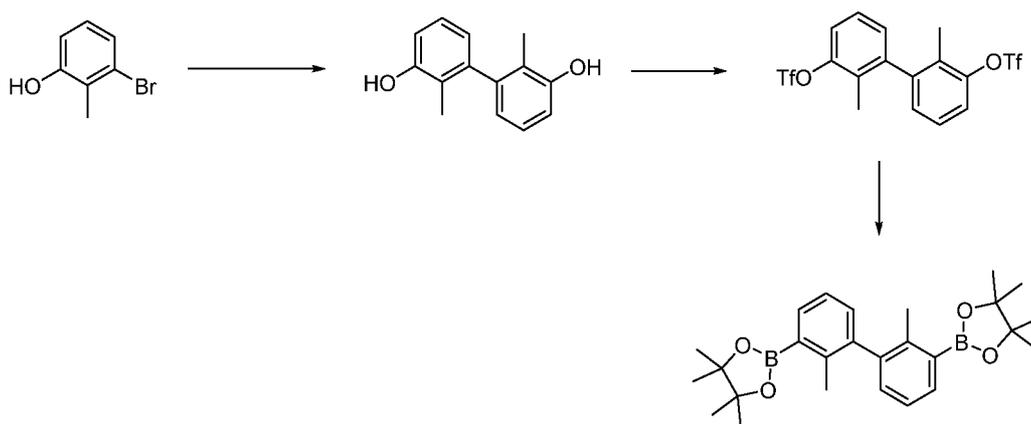
Стадия 3. Раствор соляной кислоты (5,0 М в 2-пропаноле, 2,96 мл, 15 ммоль) добавляли при помощи шприца к перемешиваемому раствору (R)-N-((R)-5-бром-1-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (512 мг, 1,48 ммоль) в 1,4-диоксане (5,3 мл) при  $0$  °С, и полученную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. Спустя

30 мин, полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Осадок азеотропически высушивали путем концентрирования раствора толуола под пониженным давлением (2 × 7 мл) с получением гидрохлорида (R)-(1-амино-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанола.

Стадия 4. Триацетоксиборогидрид натрия (761 мг, 3,59 ммоль) добавляли в виде твердого вещества к интенсивно перемешиваемой смеси гидрохлорида (R)-(1-амино-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанола (200 мг, 0,718 ммоль), водного раствора формальдегида (37% масс./масс., 267 мкл, 3,59 ммоль) и ацетата калия (141 мг, 1,44 ммоль) в дихлорметане (3,6 мл) и тетрагидрофуране (3,6 мл) при комнатной температуре. Спустя 30 мин, полученную смесь фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой вэжх (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением 2,2,2-трифторацетата (R)-(5-бром-1-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанола.

Стадия 5. Перемешиваемую смесь 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила (25 мг, 0,041 ммоль), 2,2,2-трифторацетата (R)-(5-бром-1-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанола (32 мг, 0,082 ммоль), насыщенного водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 164 мкл, 0,33 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (2 мг, 0,002 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) нагревали до 105 °С в термостате. Спустя 60 мин, полученную смесь очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% метанола в дихлорметане) с получением (R)-5-(((5-хлор-6-((3'-(1-(диметиламино)-1-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрила.

**Промежуточное соединение 49: 2,2'-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)**



Раствор 3-бром-2-метилфенола (5 г, 26,7 ммоль),  $B_2Pin_2$  (8,1 г, 32,1 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (3,3 г, 4 ммоль) и  $KOAc$  (6,9 г, 70 ммоль) в диоксане (100 мл) барботировали аргоном в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 5 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до температуры воздуха с последующим добавлением раствора 3-бром-2-метилфенола (5 г, 26,7 ммоль) в 20 мл диоксана и  $K_2CO_3$  (7,4 г, 53 ммоль) в 25 мл  $H_2O$ .

Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение еще 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры воздуха, и вливали в смесь насыщ. вод. NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом.

5 Неочищенный смесь очищали при помощи колоночной хроматографии с SiO<sub>2</sub> (колонокка ISCO gold, 120 г; 0-60% EtOAc/Гекс.) с получением 4,4 г (77%) 2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3''-диола в виде твердого белого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,28 (s, 1H), 6,97 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,46 (dd, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,76 (s, 3H).

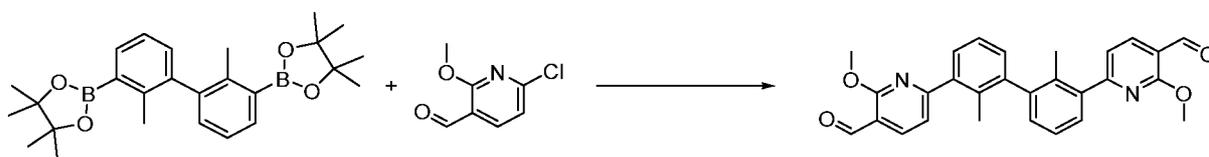
К раствору 2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3''-диола (824 мг, 3,85 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,0 мл),  
10 охлаждаемому в ледяной бане, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,68 мл, 15,4 ммоль), и затем по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,58 мл, 9,61 ммоль).

Реакционную смесь оставляли в ледяной бане с нагреванием до комнатной температуры за 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали  
15 солевым раствором, высушивали (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Неочищенный смесь очищали при помощи колоночной хроматографии с SiO<sub>2</sub> (колонокка ISCO gold, 40 г; 0-100% EtOAc/Гекс.) с получением 1,6 г (87%) 2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил бис(трифторметансульфонат). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 6,6, 2,2 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H).

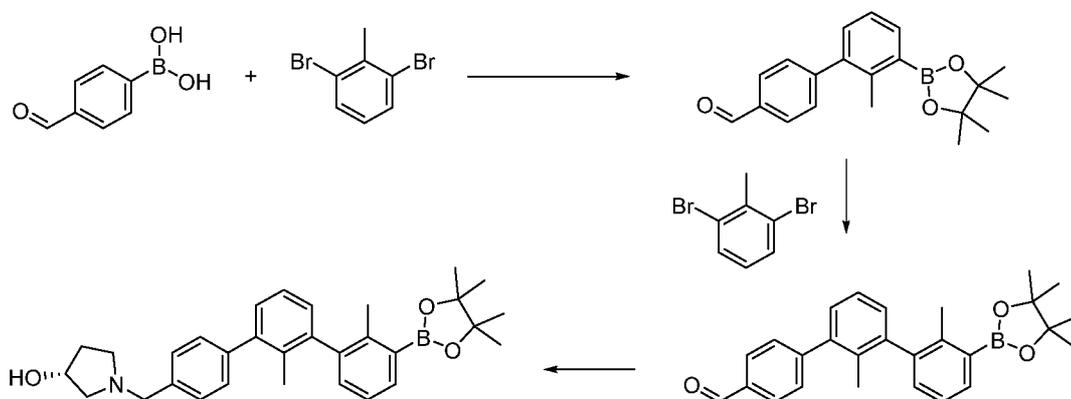
2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил бис(трифторметансульфонат) (1,6 г, 3,34 ммоль),  
20 B<sub>2</sub>PiP<sub>2</sub> (2,12 г, 8,36 ммоль), KOAc (984 мг, 10,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (553 мг, 0,67 ммоль) суспендировали в диоксане (32,0 мл) и барботировали аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры воздуха и гасили путем добавления насыщ NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли, и водный слой дополнительно  
25 экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии с SiO<sub>2</sub> (колонокка ISCO gold, 40 г; 0-100% EtOAc/Гекс.) с получением 2,2'-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,74 (dd, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

**Промежуточное соединение 50: 6,6'-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(2-метоксиникотинальдегид)**



2,2'-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан) (200 мг, 0,46 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид (205 мг, 1,2 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (80 мг, 0,07 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (254 мг, 1,84 ммоль) загружали во флакон и суспендировали в диоксане (10 мл) и воде (1 мл). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, и запечатывали крышкой, покрывтой тефлоном. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и солевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали при помощи безводного сульфата натрия, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 6,6'-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(2-метоксиникотинальдегид).

10 **Промежуточное соединение 51: (R)-1-((2',2''-диметил-3''-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1':3,1''-терфенил]-4-ил)метил)пирролидин-3-ол**



(4-Формилфенил)борную кислоту (2 г, 13,34 ммоль), 1,3-дибром-2-метилбензол (6,67 г, 26,68 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,55 г, 0,67 ммоль) и карбонат калия (3,7 г, 26,7 ммоль) суспендировали в 20 мл диоксана и 2 мл воды. Смесь барботировали аргоном в течение 10 мин. и нагревали до 90 °С в термостате в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли EtOAc и солевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюирование EtOAc-Гекс.) с получением 2,46 г (67%) 3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида.

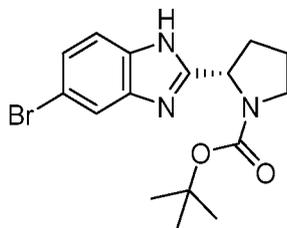
3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид (1,4 г, 5,09 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,42 г, 5,6 ммоль), KOAc (1,5 г, 15,2 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (0,42 г, 0,51 ммоль) суспендировали в 10 мл диоксана, и смесь газировали аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 3 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 100 мл EtOAc. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 1,32 г (80,5%) 2'-метил-3''-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида.

2'-метил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид (1 г, 3,1 ммоль), 1,3-дибром-2-метилбензол (1,57 г, 6,2 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,178 г, 0,22 ммоль) и карбонат калия (1,3 г, 9,3 ммоль) суспендировали в 10 мл диоксана и 1 мл воды. Смесь барботировали аргоном в течение 10 мин. и нагревали до 90 °С в термостате в течение 4 ч. После  
5 охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли EtOAc и соевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюирование EtOAc-Гекс.) с получением 0,72 г (63%) 3"-бром-2',2"-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-4-карбальдегида.

3"-бром-2',2"-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-4-карбальдегид (0,720 г, 2,0 ммоль),  
10 бис(пинаколато)дибор (0,55 г, 2,2 ммоль), KOAc (0,58 г, 5,9 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (0,16 г, 0,2 ммоль) суспендировали в 8 мл диоксана, и смесь газировали аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 3 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 100 мл EtOAc. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, концентрировали под пониженным давлением и очищали  
15 при помощи хроматографии на силикагеле с получением 600 мг (74 %) 2',2"-диметил-3"-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-карбальдегида.

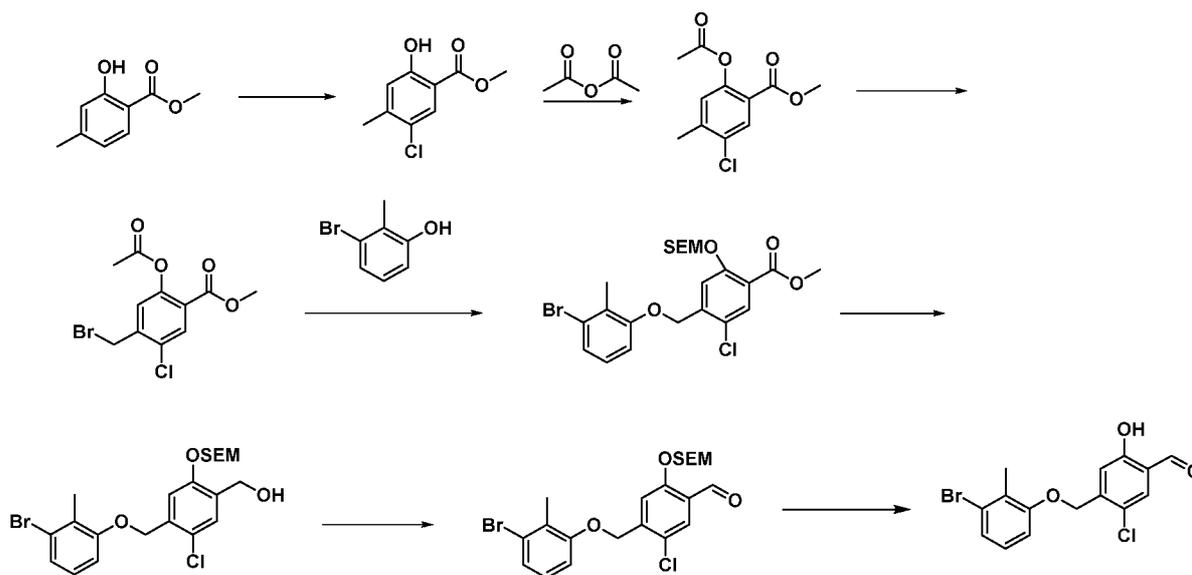
К 2',2"-диметил-3"-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-карбальдегиду (250 мг, 0,61 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли раствор (R)-пирролидин-3-ола (80 мг, 1,5 экв) в ДХМ (10 мл). Полученный раствор оставляли для перемешивания в течение 1 ч при  
20 комнатной температуре. Na(OAc)□ВН (192,75 мг, 0,91 ммоль) добавляли одной порцией, и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, и промывали NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (20% MeOH в ДХМ) с получением (R)-1-((2',2"-диметил-3"-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-  
25 ил)метил)пирролидин-3-ола.

**Промежуточное соединение 52: трет-бутил-(S)-2-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат**



Трет-бутил-(S)-2-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат  
30 синтезировали, следуя методикам, описанным в публикации международной РСТ Заявки (2010), WO 2010/132601.

**Промежуточное соединение 53: 4-((3-бром-2-метилфенокси)метил)-5-хлор-2-гидроксибензальдегид**



Метил-4-метилсалицилат (6300 мг, 37,91 ммоль) и н-хлорсукцинимид (5568,61 мг, 41,7 ммоль) перемешивали и нагревали до 42°С в течение ночи в ацетонитриле (200 мл). Реакционную смесь разбавляли EtAc и гасили водным тиосульфатом натрия. Реакционную смесь экстрагировали EtAc (3x), промывали тиосульфатом, водой и затем солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гекс. / ДХМ в качестве элюента с получением 6300 мг (66,3%) метил-5-хлор-2-гидрокси-4-метилбензоата.

Метил-5-хлор-2-гидрокси-4-метилбензоат (6300 мг, 31,4 ммоль) разбавляли в Пиридине (250 мл), и к ним добавляли уксусный ангидрид (5,94 мл, 62,81 ммоль), и реакцию смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи.

На следующий день растворители удаляли под пониженным давлением и выпаривали совместно с ДХМ (2x), затем помещали под высокий вакуум. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гексанов / EtAc в качестве элюента с получением 7,4 г (97%) метил-2-ацетокси-5-хлор-4-метилбензоата.

К метил-2-ацетокси-5-хлор-4-метилбензоату (8300 мг, 34,2 ммоль) и N-бромсукцинимиду (5783,57 мг, 32,49 ммоль) добавляли CCl<sub>4</sub> (400 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли пероксид бензоила (134,76 мг, 0,56 ммоль), и реакцию смесь нагревали до 82°С в течение ночи. На следующий день растворители реакции удаляли под пониженным давлением, и неочищенное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии с использованием Гекс. / ДХМ в качестве элюента с получением 8 г (58,2%) метил-2-ацетокси-4-(бромметил)-5-хлорбензоата.

Метил-2-ацетокси-4-(бромметил)-5-хлорбензоат (6500 мг, 20,21 ммоль), 3-бром-2-метилфенол (7561,69 мг, 40,43 ммоль), йодид натрия (6060,08 мг, 40,43 ммоль) и карбонат цезия

(19758,82 мг, 60,64 ммоль) перемешивали в ДМФА (400 мл) и нагревали до 50°С в атмосфере аргона. Спустя 60 минут исходное вещество было поглощено. Реакционную смесь охлаждали на ледяной воде, и к ней добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (8,94 мл, 50,54 ммоль), и реакционную смесь оставляли для нагревания в течение 1 часа или до поглощения

5 промежуточного соединения.

Реакционную смесь разбавляли EtAc, и LiCl (вод) экстрагировали EtAc 3х, промывали LiCl, водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и растворители удаляли под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гексанов / EtAc с получением 12,7 г (85,2%) метил-4-((3-бром-2-метилфеноксид)метил)-5-хлор-2-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)бензоата.

10

Метил-4-((3-бром-2-метилфеноксид)метил)-5-хлор-2-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)бензоат (12,5 г, 16,96 ммоль) разбавляли в 300 мл ТГФ при комнатной температуре и продували аргоном. К нему добавляли алюмогидрид лития (95%) (1,09 г, 27,29 ммоль). После поглощения исходных веществ к реакционной смеси медленно добавляли глауберову соль (10 г), и перемешивали в течение ночи. На следующий день твердые вещества отфильтровывали, и исходный раствор выпаривали досуха под пониженным давлением.

15

Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гексанов / EtAc с получением 6,2 г (74,9%) 4-((3-бром-2-метилфеноксид)метил)-5-хлор-2-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)фенил)метанола.

20 (4-((3-бром-2-метилфеноксид)метил)-5-хлор-2-((2-

(триметилсилил)этоксид)метокси)фенил)метанол (6,2 г, 12,71 ммоль) разбавляли в ДХМ (250 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. К ним добавляли реагент Десса-Мартина (6,47 г, 15,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакционную смесь перемешивали с тиосульфатом натрия (вод) в течение 30 минут, затем

25 экстрагировали ДХМ (3х), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха.

Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гекс. / ДХМ в качестве элюента с получением 4-((3-бром-2-метилфеноксид)метил)-5-хлор-2-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)бензальдегида.

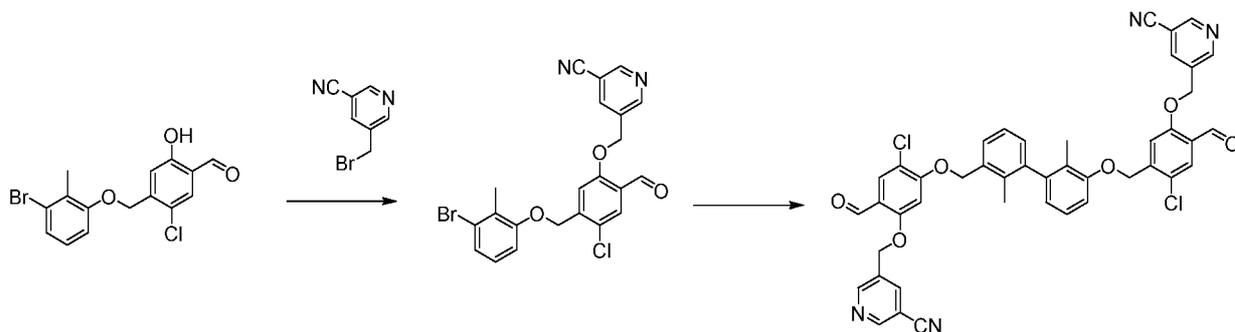
4-((3-бром-2-метилфеноксид)метил)-5-хлор-2-((2-

30 (триметилсилил)этоксид)метокси)бензальдегид (5500 мг, 11,32 ммоль) и эфират бромида магния

(5846,36 мг, 22,64 ммоль) перемешивали в ДХМ (250 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре или до поглощения исходных веществ. К реакционной смеси добавляли хлорид аммония (вод.) и экстрагировали ДХМ (3х), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенное вещество разбавляли в ДХМ, и твердые вещества обрабатывали

35 ультразвуком и отфильтровывали с получением продукта. Исходный раствор очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гекс. / ДХМ в качестве элюента с получением 4-((3-бром-2-метилфеноксид)метил)-5-хлор-2-гидроксибензальдегида.

**Промежуточное соединение 54: 5-((4-хлор-5-(((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)метил)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил**



5 4-((3-бром-2-метилфенокси)метил)-5-хлор-2-гидроксибензальдегид (520 мг, 1,46 ммоль), гидрохлорид 5-(хлорметил)никотинонитрила (414,64 мг, 2,19 ммоль), йодид натрия (657,56 мг, 4,39 ммоль), карбонат калия (1212,55 мг, 8,77 ммоль) и N,N-диметилформаид (50 мл) помещали в круглодонную колбу, оборудованную мешалкой, и нагревали до 65°C в течение 12 часов. На этом этапе реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtAc / вод.

10 LiCl. Органические вещества экстрагировали 3x EtAc, промывали вод. LiCl 3x, водой 1x, солевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, после чего фильтровали и выпаривали органические вещества под пониженным давлением с получением неочищенного осадка. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гексанов / EtAc в качестве элюента 260 мг (37,7%) 5-((5-((3-бром-2-метилфенокси)метил)-4-хлор-

15 2-формилфенокси)метил)никотинонитрила.

5-((5-((3-бром-2-метилфенокси)метил)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил (50 мг, 0,11 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрил, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10,85 мг, 0,01 ммоль) и карбонат калия (43,95 мг, 0,32 ммоль) помещали во флакон для микроволнового реактора, оборудованный мешалкой, и к ним добавляли ДМФА (5 мл), воду (1 мл), затем сосуд с реакционной смесью запечатывали и подвергали воздействию микроволн при 90°C в течение 45 минут.

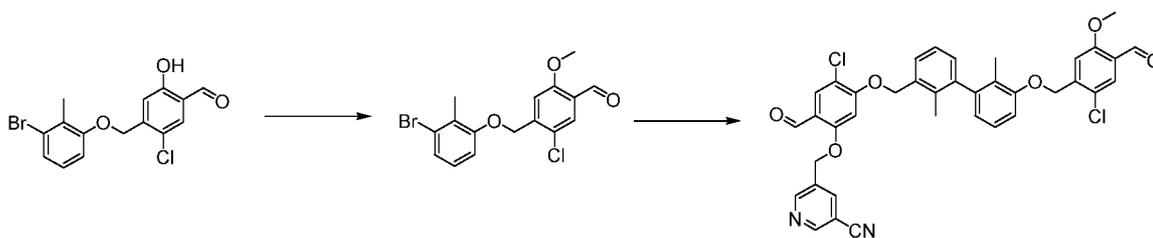
20

Реакционную смесь разбавляли в EtAc / H<sub>2</sub>O и экстрагировали EtAc (3x). Органические вещества затем промывали хлоридом лития, водой, солевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, после чего фильтровали и выпаривали органические вещества под

25 пониженным давлением с получением неочищенного осадка.

Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ДХМ / EtAc в качестве элюента с получением 5-((4-хлор-5-(((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)метил)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила.

**Промежуточное соединение 55: 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-метоксибензил)окси)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил**



4-((3-бром-2-метилфенокси)метил)-5-хлор-2-гидроксибензальдегид (250 мг, 0,7 ммоль) разбавляли в ДМФА (25 мл), и к ним добавляли карбонат калия (388,64 мг, 2,81 ммоль) и затем йодметан (0,22 мл, 2,81 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 45°С в течение 3 часов при перемешивании. Реакционную смесь охлаждали, затем разбавляли в EtAc / вод. LiCl и экстрагировали EtAc (3х). Органические вещества затем промывали хлоридом лития, водой, соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, после чего фильтровали и выпаривали органические вещества под пониженным давлением с получением неочищенного осадка.

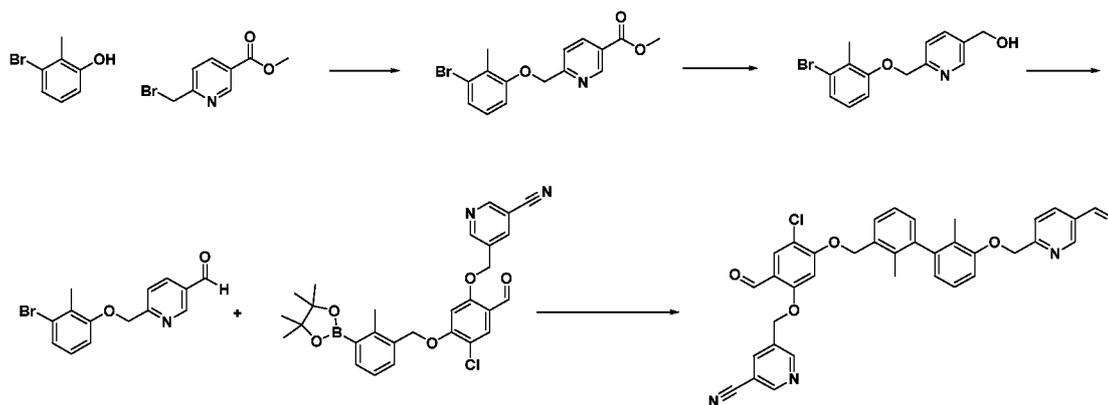
Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гекс. / EtAc в качестве элюента с получением 210 мг (80,8%) 4-((3-бром-2-метилфенокси)метил)-5-хлор-2-метоксибензальдегида. [M+1] = 370,8

4-((3-бром-2-метилфенокси)метил)-5-хлор-2-метоксибензальдегид (80 мг, 0,22 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрил (134,74 мг, 0,26 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22,16 мг, 0,03 ммоль) и карбонат калия (89,73 мг, 0,65 ммоль) помещали во флакон для микроволнового реактора, оборудованный мешалкой, и к ним добавляли ДМФА (6 мл), воду (2 мл), затем сосуд с реакционной смесью запечатывали и подвергали воздействию микроволн при 95°С в течение 45 минут.

Реакционную смесь разбавляли в EtAc / H<sub>2</sub>O и экстрагировали 3х EtAc. Органические вещества затем промывали хлоридом аммония 1х, водой 1х, соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, после чего фильтровали и выпаривали органические вещества под пониженным давлением с получением неочищенного осадка.

Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ДХМ / EtAc в качестве элюента с получением 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-метоксибензил)окси)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила.

**Промежуточное соединение 56: 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((5-формилпиридин-2-ил)метокси)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрил**



3-бром-2-метилфенол (0,36 мл, 2,86 ммоль) перемешивали в ДМФА (15 мл) при  
 5 комнатной температуре в атмосфере аргона, и к нему добавляли NaH (55%, 149,78 мг, 3,43 ммоль)  
 и суспензию перемешивали в течение 10 минут. На этом этапе добавляли метил-6-  
 (бромметил)никотинат (723,88 мг, 3,15 ммоль), и реакционную смесь перемешивали до  
 завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли в EtAc и LiCl (вод) и экстрагировали EtAc  
 (3х). Органические вещества промывали LiCl (вод), водой, соевым раствором, высушивали над  
 10 сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха с получением 990 мг метил-6-((3-бром-2-  
 метилфенокси)метил)никотината в виде неочищенного вещества.

Метил-6-((3-бром-2-метилфенокси)метил)никотинат (990 мг, 2,94 ммоль) растворяли в  
 эфире (100 мл), и к нему добавляли алюмогидрид лития (134,12 мг, 3,53 ммоль) и перемешивали в  
 течение ночи. На следующий день ЖХМС показывала полное поглощение исходного вещества.  
 15 Реакционную смесь вливали в перемешиваемый раствор EtAc и водный раствор сегнетовой соли и  
 перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь экстрагировали 3х EtAc, промывали водой и  
 соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха с  
 получением 850 мг (93,7%) (6-((3-бром-2-метилфенокси)метил)пиридин-3-ил)метанола.  $[M+1] =$   
 310,1.

(6-((3-бром-2-метилфенокси)метил)пиридин-3-ил)метанол (850 мг, 2,76 ммоль)  
 20 растворяли 100 мл ДХМ, и к нему добавляли реагент Десса-Мартина (1286,85 мг, 3,03 ммоль) и  
 перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили  
 перемешиваемым тиосульфатом натрия в течение 15 минут, затем разбавляли ДХМ.  
 Органические вещества экстрагировали ДХМ (3х), промывали водой, высушивали над сульфатом  
 25 натрия, фильтровали и выпаривали досуха.

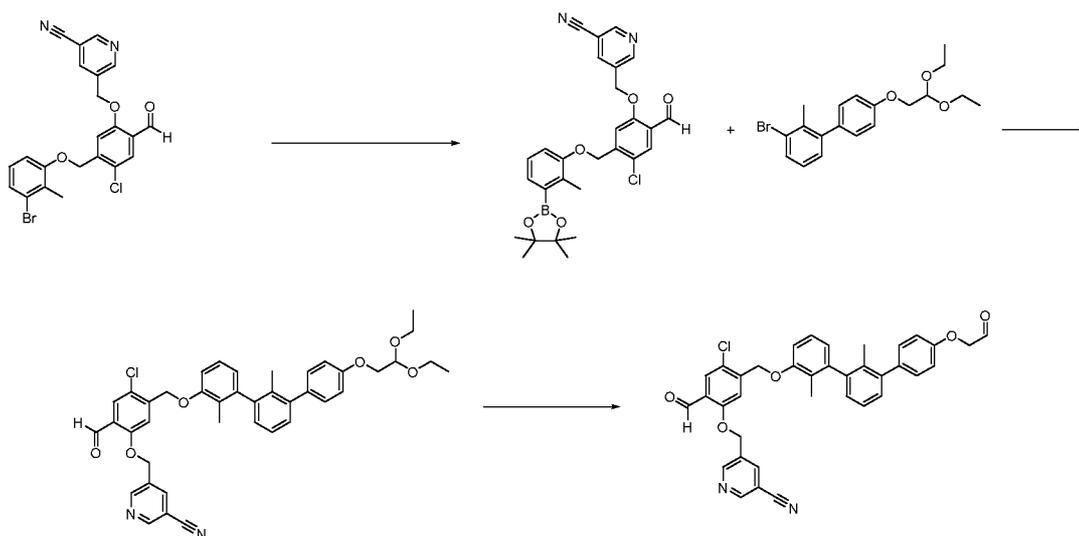
Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с  
 использованием Гексанов / EtAc в качестве элюента (с получением 830 мг (98,3%) 6-((3-бром-2-  
 метилфенокси)метил)никотинальдегида.  $[M+1] = 308,0$ .

5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокс)метил)никотинитрил (200 мг, 0,39 ммоль), 6-((3-бром-2-метилфенокс)метил)никотинальдегид (129,83 мг, 0,42 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39,47 мг, 0,0482 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79,45 мг, 0,82 ммоль), 1,4-Диоксан (8 мл) и воду (4 мл) помещали во флакон для микроволнового реактора, оборудованный мешалкой, и нагревали в микроволновом реакторе при 95°С в течение 30 минут.

Реакционную смесь разбавляли в EtAc / H<sub>2</sub>O и экстрагировали EtAc (3x). Органические вещества затем промывали хлоридом аммония, водой, соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, после чего фильтровали и выпаривали органические вещества под пониженным давлением с получением неочищенного осадка.

Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гекс. / EtAc в качестве элюента с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((5-формилпиридин-2-ил)метокси)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокс)метил)никотинитрила. [M+1] = 618,0.

**Промежуточное соединение 57: 5-((4-хлор-5-(((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)окси)метил)-2-формилфенокс)метил)никотинитрил**



5-((5-((3-бром-2-метилфенокс)метил)-4-хлор-2-формилфенокс)метил)никотинитрил (410 мг, 0,87 ммоль), бис (пинаколато) дибор (331,06 мг, 1,3 ммоль), (1,1'-

Бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (60,84 мг, 0,09 ммоль), ацетат калия (156,58 мг, 2,61 ммоль) и диоксан (5 мл) помещали в запечатанный флакон, оборудованный мешалкой, и перемешивали в течение 24 часов при 95°С. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, и растворители удаляли под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием Гексанов / EtAc в качестве элюента с получением 210 мг (46,6%) 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокс)метил)фенокс)метил)никотинитрила.

5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)метил)фенокси)метил)никотинитрил (120 мг, 0,23 ммоль), 3-бром-4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-1,1'-бифенил (105,28 мг, 0,28 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (23,68 мг, 0,03 ммоль) и карбонат цезия (158,26 мг, 0,49 ммоль) помещали во флакон для микроволнового реактора, оборудованный мешалкой, и к ним добавляли 1,4-диоксан (8 мл), воду (4 мл), затем сосуд с реакционной смесью запечатывали и подвергали воздействию микроволн при 95°C в течение 45 минут. Реакционную смесь разбавляли в EtAc / H<sub>2</sub>O и экстрагировали 3x EtAc. Органические вещества затем промывали хлоридом аммония, водой, соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, после чего фильтровали и выпаривали органические вещества под пониженным давлением с получением неочищенного осадка. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ДХМ / EtAc в качестве элюента с получением 100 мг (62,5%) 5-((4-хлор-5-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)окси)метил)-2-формилфенокси)метил)никотинитрила.

5-((4-хлор-5-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)окси)метил)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил (100 мг, 0,14 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл), 0,2 мл (конц, вод) HCl и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом аммония и экстрагировали EtAc (3x), высушивали над сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)окси)метил)-2-формилфенокси)метил)никотинитрила.

#### **Общие методики восстановительного аминирования:**

##### **Методика А – Восстановительное аминирование с ДМФА / ТЕА; NaBH(OAc)<sub>3</sub>**

Альдегид (1 экв.) суспендировали в ДМФА (0,025 М), и к нему добавляли (3S)-4-Амино-3-гидроксибутановую кислоту (6 экв.) и затем триэтиламин (6 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. К ней добавляли триацетоксиборогидрид натрия (6 экв.), и реакционную смесь перемешивали еще 4 часа. На этом этапе к реакционной смеси медленно по каплям добавляли ТФУ, пока раствор не становился прозрачным. Реакционную смесь разбавляли 2 мл воды, фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде бис-ТФУ соли.

##### **Методика В – Восстановительное аминирование с ДМФА / вод NaOH; NaBH(OAc)<sub>3</sub>**

Раствор альдегида (1 экв.) в ДМФА (0,014 М) добавляли к раствору (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты в 1 н. NaOH (10 экв.). Спустя 2 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (10 экв.). Спустя 30 мин реакция была завершена, и добавляли ТФУ. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и промывали MeOH. Органическую фазу удаляли под пониженным давлением, и неочищенное вещество подвергали очистке при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ

(0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде бис-ТФУ соли.

**Методика С – Восстановительное аминирование с ДМФА / АсОН; NaCNBH<sub>3</sub> + NaBH(OAc)<sub>3</sub>**

5 К перемешиваемой смеси альдегида (1 экв.) и (*S*)-3-аминобутановой кислоты (15 экв.) в 6:1 смеси ДМФА/АсОН (0,02 М) при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборогидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборогидрид натрия (9 экв.). Спустя 15 мин, добавляли трифторуксусную кислоту, пока раствор не становился прозрачным. Полученную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде бис-ТФУ соли.

**Методика D – Восстановительное аминирование с ДМСО / АсОН; NaBH(OAc)<sub>3</sub>**

15 К перемешиваемой смеси альдегида (1 экв.) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты (15 экв.) в 5:1 смеси ДМСО/АсОН (0,008 М) при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (9 экв.). Спустя 1 ч, добавляли ТФУ, пока раствор не становился прозрачным. Полученную однородную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде бис-ТФУ соли.

20 **Методика E – Восстановительное аминирование с MeOH/АсОН; 2-метилпиридинборан**

Альдегид А (1 экв.) суспендировали в 10:1 смеси MeOH/АсОН (0.01M), и к ним добавляли (3*S*)-4-амино-3-гидроксимасляную кислоту (3 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1 часа. К указанному раствору добавляли 2-метилпиридинборан (3 экв.) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. На этом этапе, ТФУ добавляли по каплям к реакционной смеси, пока раствор не становился прозрачным. Реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде бис-ТФУ соли.

30 **Методика F – Восстановительное аминирование с ДМФА/MeOH/АсОН ; 2-метилпиридинборан**

Альдегид (1 экв.) суспендировали в 6:3:1 смеси ДМФА/MeOH/АсОН (0,01 М), и к ним добавляли (3*S*)-4-амино-3-гидроксимасляную кислоту (10 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1 часа. К указанному раствору добавляли 2-метилпиридинборан (10 экв.) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. На этом этапе, ТФУ добавляли по

каплям к реакционной смеси, пока раствор не становился прозрачным. Реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде бис-ТФУ соли.

5           **Методика G - Восстановительное аминирование с ДХМ / EtOH / KOH ; Na(OAc)□BH**

К альдегиду в ДХМ (0.05M) добавляли предварительно обработанный ультразвуком 0,1M раствор KOH (10 экв.) и (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты (10 экв.) в EtOH.

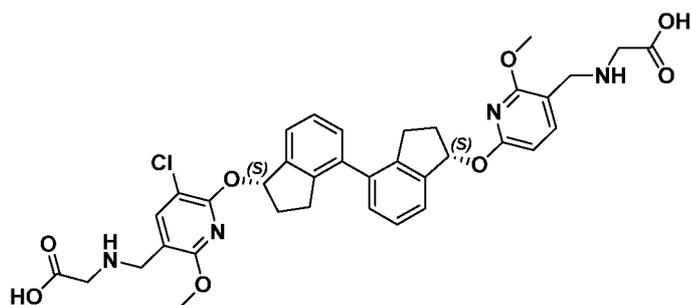
Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при кт, после чего добавляли Na(OAc)□BH (10 экв.) и AcOH (10 экв.). Мутную реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 1 мин, и перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1M HCl, пока раствор не становился прозрачным. Раствор концентрировали под вакуумом, разбавляли смесью MeCN/H<sub>2</sub>O/ ДМФА (1:1:1), и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде бис-ТФУ соли.

15           **Методика H - Восстановительное аминирование с ДХМ / ДМФА / DIPEA;  
Na(OAc)<sub>3</sub>BH**

Диальдегид 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси)бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (50 мг, 1 экв) отбирали во флакон и растворяли в ДХМ (1,5 мл). (2S,4R)-4-гидроксипиперидин-2-карбоновую кислоту (125 мг, 10 экв) растворяли в смеси ДМФА(3 мл) и DIPEA (0,15 мл, 10 экв) в другом флаконе. Указанные два раствора смешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, и оставляли для перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре. К тщательно перемешанной смеси сразу же добавляли Na(OAc)□BH, и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин для приведения всего в раствор, и оставляли для перемешивания в течение ночи. Раствор концентрировали под пониженным давлением.

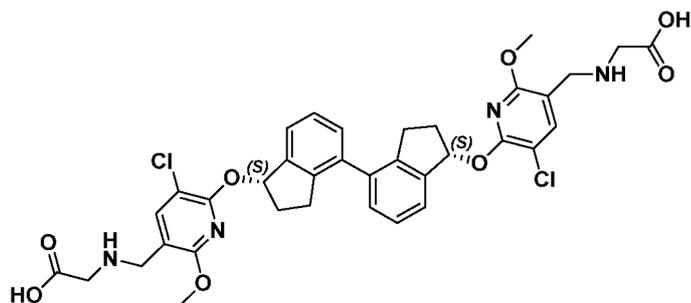
25 Неочищенный продукт разбавляли смесью MeCN/H<sub>2</sub>O/ (2:1, с0.1% ТФУ), твердые вещества удаляли путем фильтрации и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения в виде бис-ТФУ соли.

30           **Пример 1: ((6-(((1S,1'S)-1'-((5-(((карбоксиметил)амино)метил)-3-хлор-6-метоксипиперидин-2-ил)окси)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1-ил)окси)-2-метоксипиперидин-3-ил)метил)глицин**



Раствор промежуточного соединения 6 (65 мг, 0,11 ммоль) обрабатывали с использованием методики Е, используя глицин вместо (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали 5-(2-(4-морфолинофенил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)бензонитрил. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,09 (с, 4Н), 7,92 (с, 1Н), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 7,42 (д, J = 6,8 Гц, 2Н), 7,36 - 7,27 (м, 4Н), 6,59 (дд, J = 6,8, 5,3 Гц, 1Н), 6,53 (дд, J = 6,9, 4,7 Гц, 1Н), 6,45 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 4,09 (с, 4Н), 3,97 (д, J = 6,2 Гц, 6Н), 3,84 (д, J = 9,3 Гц, 4Н), 2,95 - 2,85 (м, 2Н), 2,81-2,54 (м, 4Н), 2,15-2,00 (м, 2Н). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 688,2; найдено: 688,0.

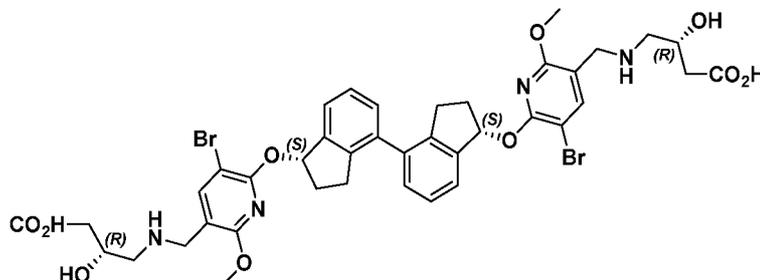
**Пример 2: 2,2'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)диуксусная кислота (или 2,2'-(((6,6'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)диуксусная кислота)**



Раствор промежуточного соединения 5 (65 мг, 0,11 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики Е восстановительного аминирования, используя глицин вместо (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали 2,2'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)диуксусную кислоту. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 4Н), 7,92 (с, 2Н), 7,43 (дд, J = 6,8, 1,9 Гц, 2Н), 7,38 – 7,29 (м, 4Н), 6,60 (дд, J = 6,9, 5,0 Гц, 2Н), 4,09 (с, 4Н), 3,98 (с, 6Н), 3,84 (с, 4Н), 2,91 (ддд, J = 15,6, 8,4, 4,8 Гц, 2Н), 2,78 (дт, J = 15,7, 7,1 Гц, 2Н), 2,71 – 2,63 (м, 2Н), 2,10 (дт, J = 10,9, 5,6 Гц, 2Н). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 722,12; найдено: 721,99.

Пример 3: (3R,3'R)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-  
 диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
 гидроксипутановая кислота) (или (3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-  
 [4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипутановая кислота))

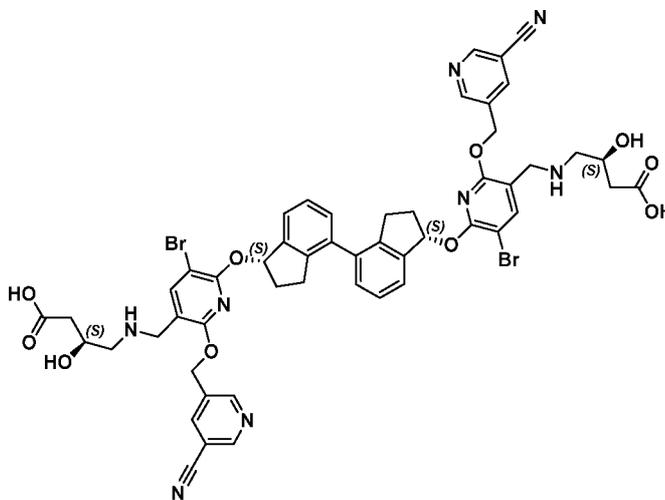
5



Раствор промежуточного соединения 4 (17 мг, 0,025 ммоль) обрабатывали с  
 использованием общей методики В восстановительного аминирования, используя (R)-4-амино-3-  
 гидроксипутановую кислоту вместо (S)-4-амино-3-гидроксипутановой кислоты. После очистки  
 10 препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты)  
 получали (3R,3'R)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-  
 диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
 гидроксипутановую кислоту). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (с, 4H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (д, J =  
 8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 7,36 - 7,27 (м, 4H), 6,59 (дд, J = 6,8, 5,3 Гц, 1H), 6,53 (дд, J = 6,9,  
 15 4,7 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,09 (с, 4H), 3,97 (д, J = 6,2 Гц, 6H), 3,84 (д, J = 9,3 Гц, 4H), 2,95  
 - 2,85 (м, 2H), 2,81-2,54 (м, 4H), 2,15-2,00 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для  
 C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 900,14; найдено: 900,975.

Пример 4: (3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-  
 диил)бис(окси))бис(5-бром-2-((5-циано-2-((5-циано-2-((5-циано-2-((5-циано-2-((5-циано-2-((5-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипутановая кислота)

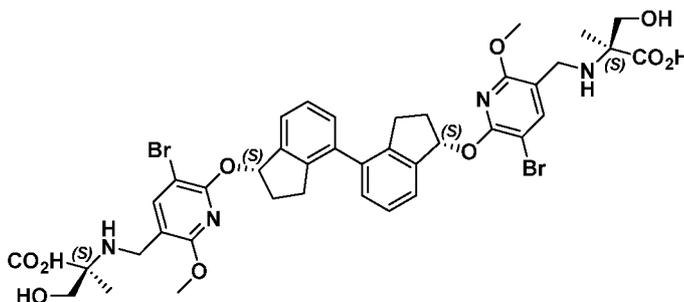
20



Раствор промежуточного соединения 2 (100 мг, 0,11 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики В восстановительного аминирования. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали (3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-

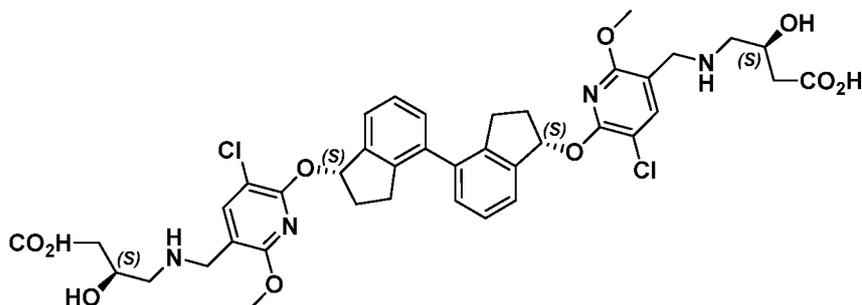
- 5 диил)бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>) δ 8,88 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 8,78 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 8,24 (с, 2H), 7,95 (с, 2H), 7,26-7,24 (м, 4H), 6,42 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 5,57 (с, 4H), 4,26-4,23 (м, 4H), 4,21 (с, 4H), 3,16 (дд, J = 12,8, 3,1 Гц, 4H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,76 - 2,69 (м, 2H), 2,67 - 2,58 (м, 5H), 2,56 - 2,41 (м, 4H).
- 10 ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>52</sub>H<sub>48</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>: 1104,18; найдено: 1105,1.

**Пример 5: ((2S,2'S)-2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота)**



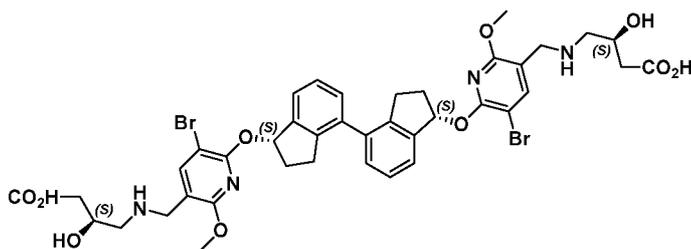
- 15 Раствор промежуточного соединения 4 (30 мг, 0,043 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики В восстановительного аминирования, используя (S)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту вместо (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали (2S,2'S)-2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-
- 20 диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>) δ 7,86 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,35 – 7,22 (м, 4H), 6,63 – 6,55 (м, 2H), 4,09 (д, J = 4,2 Гц, 4H), 3,99 (д, J = 4,1 Гц, 6H), 3,80 – 3,72 (м, 2H), 2,88 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,80 – 2,59 (м, 2H), 2,10 (с, 2H), 1,48 (д, J = 4,1 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 900,1;
- 25 найдено: 900,2.

**Пример 6: (3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



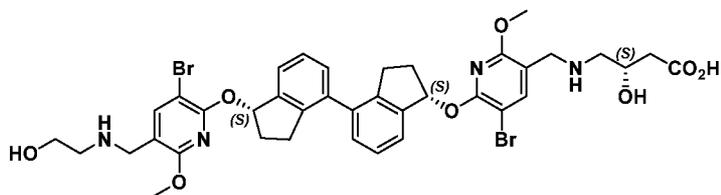
5 Раствор промежуточного соединения 5 (75 мг, 0,124 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики В восстановительного аминирования. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали (3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-  
10 гидроксипутановую кислоту). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,35 (с, 2H), 8,70 (с, 4H), 7,96 (с, 2H), 7,42 (дд, J = 6,7, 1,9 Гц, 2H), 7,39 – 7,28 (м, 4H), 6,59 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,07 (с, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,03 (с, 2H), 2,93 – 2,84 (м, 4H), 2,85 – 2,64 (м, 2H), 2,48 – 2,32 (м, 2H), 2,07 (дд, J = 16,8, 5,6 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 810,2; найдено: 810,2.

15 **Пример 7: (3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



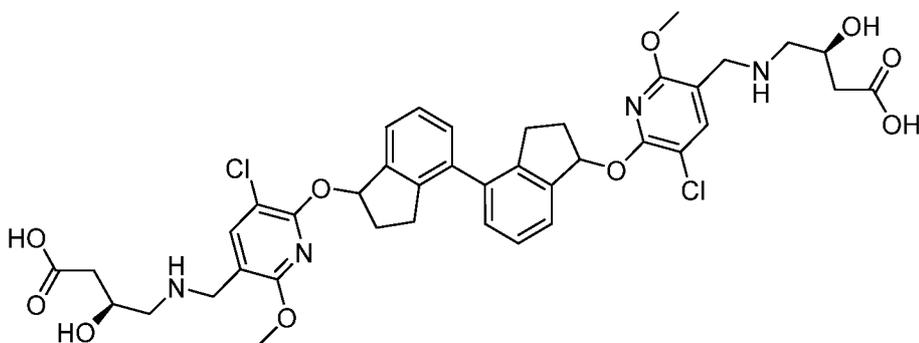
20 Раствор промежуточного соединения 4 (40 мг, 0,043 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики В восстановительного аминирования. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали (3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-  
25 гидроксипутановую кислоту). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,35 (с, 2H), 8,64 (с, 4H), 8,08 (с, 2H), 7,46 – 7,39 (м, 2H), 7,39 – 7,27 (м, 4H), 6,57 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,07 (с, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,03 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,48 – 2,32 (м, 2H), 2,13 – 2,00 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 900,14; найдено: 900,0.

**Пример 8: (S)-4-(((5-бром-6-(((1S,1'S)-1'-((3-бром-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1-ил)окси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



- 5 Раствор промежуточного соединения 4 (126 мг, 0,181 ммоль) в 2 мл ДХМ и 5 мл ДМСО обрабатывали этаноламином (111 мг, 1,81 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (385 мг, 1,81 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще один час. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% буфера на основе трифторуксусной кислоты) получали промежуточное соединение 5-бром-6-(((1S,1'S)-1'-((3-  
10 бром-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1-ил)окси)-2-метоксиникотинальдегид в виде твердого вещества. Полученное промежуточное соединение обрабатывали с использованием общей методики D восстановительного аминирования и очищали ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением (S)-4-(((5-бром-6-(((1S,1'S)-1'-((3-бром-5-(((2-  
15 гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1-ил)окси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (с, 4H), 8,07 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 7,1, 1,7 Гц, 2H), 7,39 – 7,28 (м, 4H), 6,57 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 4,16 (с, 1H), 4,07 (с, 4H), 3,65 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,06-2,95 (м, 2H), 2,95-2,84 (м, 2H), 2,84-2,74 (м, 2H), 2,74-2,64 (м, 2H), 2,42-2,29 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 2H).
- 20 ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 842,13; найдено: 842,01.

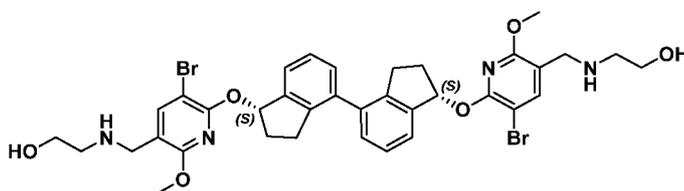
**Пример 9: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



- 25 Раствор промежуточного соединения 6 (17 мг, 0,28 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики В восстановительного аминирования. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты)

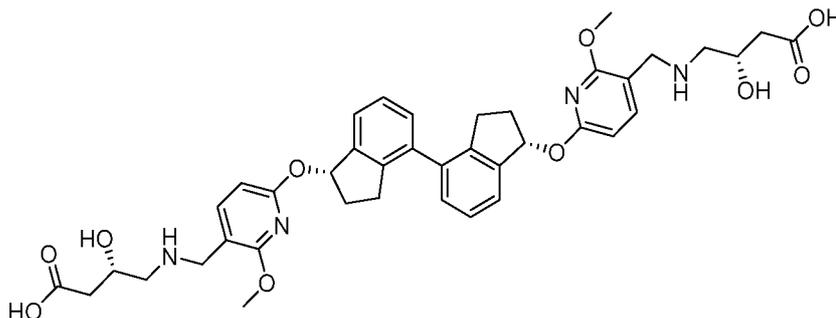
получали (3S,3'S)-4,4'-((((2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O) δ 7,75 (с, 2H), 7,48 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,38 – 7,24 (м, 4H), 6,63 (дд, J = 6,8, 4,4 Гц, 2H), 4,24 (т, J = 8,5 Гц, 3H), 4,13 (с, 4H), 4,09 – 3,91 (м, 9H), 3,96 (с, 23H), 3,12 (дд, J = 13,0, 3,1 Гц, 2H), 3,01 – 2,92 (м, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,71 (ддт, J = 36,6, 13,4, 7,0 Гц, 4H), 2,50 (т, J = 6,2 Гц, 4H), 2,16 (ддд, J = 13,4, 8,8, 4,4 Гц, 2H), 1,96 (т, J = 2,5 Гц, 5H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 810,2; найдено: 810,1

**Пример 10: 2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол) (или 2,2'-((((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол))**



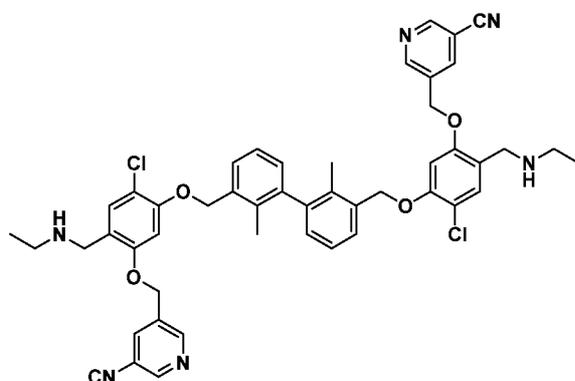
Раствор промежуточного соединения 4 (33 мг, 0,045 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики В восстановительного аминирования, используя этаноламин вместо (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали 2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (с, 4H), 8,07 (с, 2H), 7,42 (дд, J = 6,8, 1,7 Гц, 2H), 7,37 – 7,29 (м, 4H), 6,57 (дд, J = 6,9, 5,3 Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 4,06 (д, J = 5,1 Гц, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,65 (с, 4H), 2,99 (с, 4H), 2,94 – 2,63 (м, 6H), 2,07 (дк, J = 13,8, 7,6, 7,1 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 784,1; найдено: 783,0.

**Пример 11: (3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



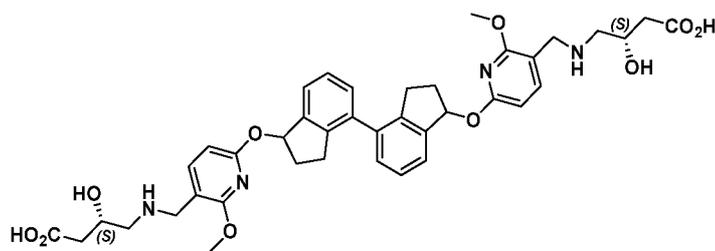
Раствор промежуточного соединения 3 (15 мг, 0,028 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики В восстановительного аминирования. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанный в заголовке продукт. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,35 (с, 2H), 8,61 (с, 4H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 7,0, 1,6 Гц, 2H), 7,36 - 7,24 (м, 4H), 6,52 (дд, J = 6,7, 4,9 Гц, 2H), 6,46 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,10 - 4,04 (м, 4H), 3,97 (с, 6H), 3,01 (м, 2H), 2,88 (м, 4H), 2,78 - 2,67 (м, 2H), 2,61 (дт, J = 13,7, 7,1 Гц, 2H), 2,53 - 2,33 (м, 4H) 2,06 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 742,3; найдено: 742,2.

10 **Пример 12: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-((этиламино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-(этиламино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)**



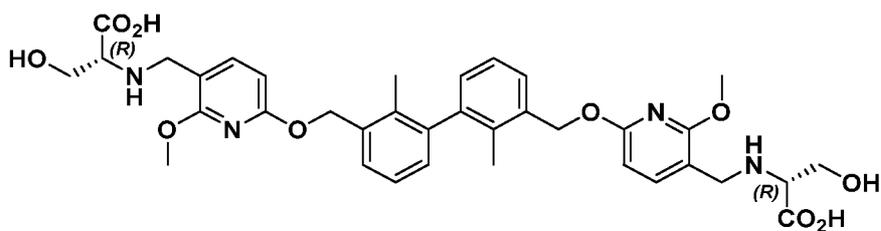
15 Раствор промежуточного соединения 12 (55 мг, 0,075 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики Е восстановительного аминирования, используя этиламин вместо (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-((этиламино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 9,03 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 8,49 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 7,55 (с, 2H), 7,49 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 7,11 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 5,37 (с, 4H), 5,32 (д, J = 2,9 Гц, 4H), 4,09 (т, J = 5,8 Гц, 4H), 2,93 (г, J = 7,0 Гц, 5H), 2,02 (с, 6H), 1,15 (т, J = 7,2 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 840,3; найдено: 840,1.

25 **Пример 13: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-бинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-((((6,6'-((2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-бинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



Раствор 6,6'-(((2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида) (35 мг, 0,065 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики Е восстановительного аминирования. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали (3S,3'S)-4,4'-((((2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (с, 4Н), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,42 - 7,32 (м, 2Н), 7,30 - 7,19 (м, 4Н), 6,47 (дд, J = 6,8, 4,7 Гц, 2Н), 6,41 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,54 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,12 (с, 2Н), 4,02 (с, 4Н), 3,92 (с, 6Н), 2,95 (с, 2Н), 2,91 - 2,75 (м, 4Н), 2,69 (дд, J = 16,1, 5,1 Гц, 2Н), 2,62 - 2,47 (м, 2Н), 2,38 - 2,23 (м, 2Н), 2,10 - 1,92 (м, 2Н). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 742,3; найдено: 742,2.

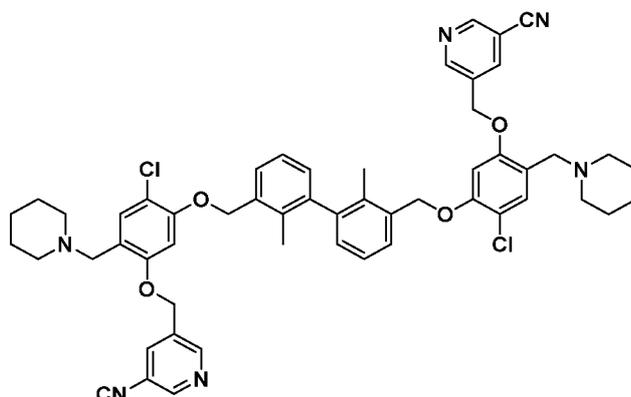
**Пример 14: (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота (или (2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота))**



Раствор промежуточного соединения 10 (50 мг, 0,0975 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики Е восстановительного аминирования. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановую кислоту). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,69 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,39 (д, J = 7,4 Гц, 2Н), 7,20 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,00 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2Н), 6,46 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,38 (с, 4Н), 4,12 - 3,98 (м, 4Н), 3,87-3,71 (м, 6Н), 3,83 (с, 6Н), 1,95 (с, 6Н). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 690,3; найдено: 690,1.

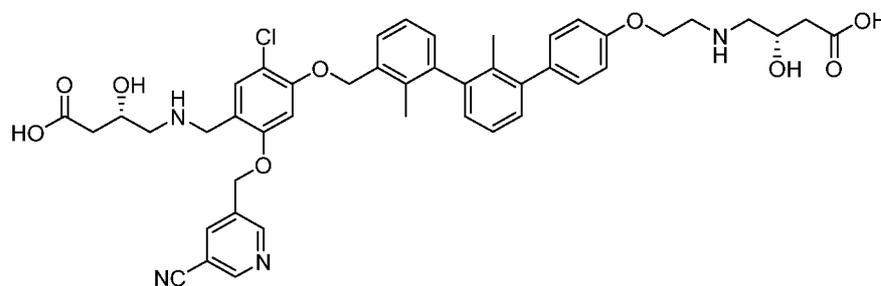
**Пример 15: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-**

хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил  
(или 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-  
(пиперидин-1-илметил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)



5 Раствор промежуточного соединения 12 (100 мг, 0,128 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики Е восстановительного аминирования, используя пиперидин вместо (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты и ТГФ вместо ДМФА. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-  
10 (пиперидин-1-илметил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (дд, J = 6,6, 2,1 Гц, 4Н), 8,50 (т, J = 2,1 Гц, 2Н), 7,61 (с, 2Н), 7,52 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2Н), 7,31 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,24 (с, 2Н), 7,12 (дд, J = 7,6, 1,3 Гц, 2Н), 5,40 - 5,27 (м, 8Н), 4,19 (д, J = 4,7 Гц, 4Н), 3,29 (д, J = 11,9 Гц, 4Н), 2,87 (к, J = 10,7 Гц, 4Н), 2,03 (с, 6Н), 1,76 (д, J = 14,1 Гц, 4Н), 1,59 (д, J = 15,5 Гц, 6Н), 1,33 (д, J = 12,4 Гц, 2Н). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>  
15 рассчитано для C<sub>54</sub>H<sub>54</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 920,4; найдено: 920,3.

**Пример 16: (S)-4-(((4'-((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**

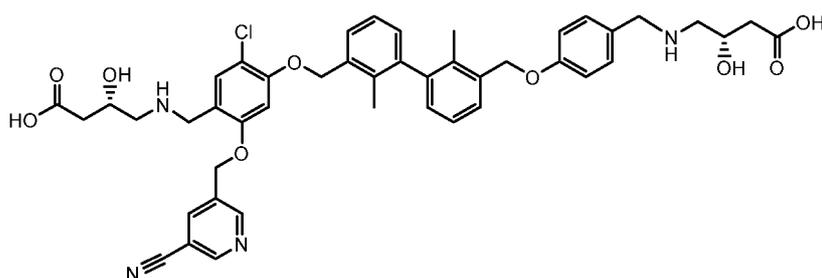


20 К прозрачному раствору (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты (120 мг, 1 ммоль) в 1 н. NaOH (1 мл) и EtOH (3 мл) добавляли раствор 5-(((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила (62 мг, 0,1 ммоль, промежуточное соединение 16) в EtOH (1 мл) и диоксане (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и она становилась мутной. Затем

смесь нагревали с получением прозрачного раствора. После охлаждения добавляли триацетоксиборгидрид натрия (280 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли разбавленную HCl (1 н., 1 мл) и концентрировали. Добавляли ацетонитрил и метанол и снова концентрировали. Затем добавляли ДМСО (~3 мл),

5 затем несколько капель воды и отфильтровывали смесь. Фильтрат загружали на обращенно-фазовую ВЭЖХ и очищали с получением (S)-4-((4-((4''-(2-((S)-3-карбоксо-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты в виде бис-ТФК соли. [M+H] 823,1, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,34 - 7,22 (м, 4H), 7,16 (ддд, J = 17,3, 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,07 (тд, J = 7,9, 7,5, 1,8 Гц, 4H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,35 (дд, J = 5,8, 4,3 Гц, 3H), 4,23 (с, 3H), 3,54 (дд, J = 6,0, 4,1 Гц, 2H), 3,36 (дд, J = 12,7, 3,0 Гц, 1H), 3,25 - 3,08 (м, 2H), 3,05 - 2,93 (м, 1H), 2,58 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (дд, J = 6,3, 1,0 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

15 **Пример 17: (S)-4-((4-((3'-((4-(((S)-3-карбоксо-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



К раствору (3-бром-2-метилфенил)метанола (2,0 г, 10 ммоль) и триэтиламина (2,0 г, 20 ммоль) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,38 г, 12 ммоль).

20 Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь разделяли между этилацетатом и водой. Этилацетатный слой промывали водой, 5% раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным соевым раствором. После высушивания над сульфатом натрия раствор концентрировали досуха с получением 3-бром-2-метилбензилметансульфоната, который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

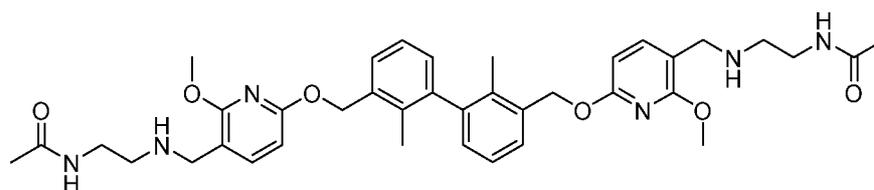
25 К раствору 4-гидроксибензальдегида (400 мг, 3,3 ммоль) и 3-бром-2-метилбензилметансульфоната (920 мг, 3,3 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,4 г, 4,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь разделяли между этилацетатом и 3% LiCl в воде. Этилацетатный слой отбирали и концентрировали. Остаток очищали с помощью Combiflash с получением 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)бензальдегида. [M+H]<sup>+</sup> 305,1.

Смесь 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)бензальдегида (31 мг, 0,1 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрила (52 мг, 0,1 ммоль), ДМФА (1,5 мл) и 2 н. карбоната калия (0,2 мл) продували аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (8 мг, 0,01 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 20 минут. После охлаждения смесь  
 5 разделяли между этилацетатом и 3% LiCl в воде. Этилацетатный слой отбирали и концентрировали. Остаток очищали с помощью Combiflash с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрила. [M+H]<sup>+</sup> 617,0.

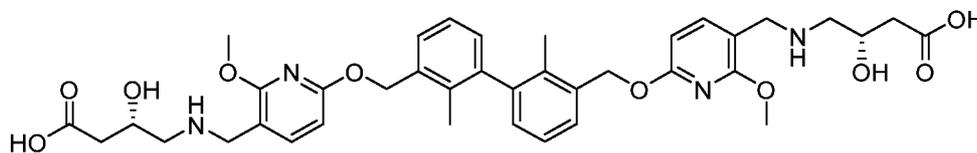
Используя общую методику А восстановительного аминирования, 5-((4-хлор-5-((2,2'-  
 10 диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил (44 мг, 0,071 ммоль) превращали в (S)-4-(((4-((3'-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту в виде бис-ТФК соли. [M+H]<sup>+</sup> 823,1, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ  
 15 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,50 - 7,37 (м, 4H), 7,26 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,16 - 7,04 (м, 5H), 5,38 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,36 - 4,18 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,18 (ддд, J = 12,6, 11,3, 3,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,92 (м, 2H), 2,52 (дд, J = 6,3, 4,2 Гц, 4H), 2,09 (с, 3H), 2,03 (д, J = 5,7 Гц, 4H).

**Пример 18: N,N'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 20 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))диацетамид (или N,N'-((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))диацетамид)**



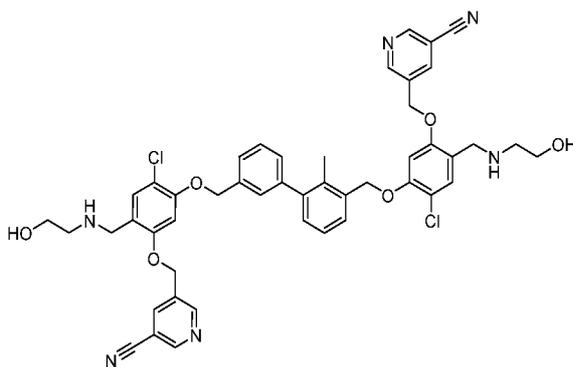
К раствору 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
 метоксиникотинальдегида) (80 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли N-(2-  
 аминоэтил)ацетамид (128 мг, 1,25 ммоль), цианоборгидрид натрия (78 мг, 1,25 ммоль) и уксусную  
 кислоту (0,30 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Через 18 часов  
 реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с  
 30 получением указанного в заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>  
 рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 685,3; найдено: 685,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (шс), 8,08  
 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,44 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,05  
 (дд, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 6,53 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,44 (с, 4H), 4,04-4,02 (м, 4H), 3,92 (с, 6H), 3,41 -  
 3,33 (м, 4H), 3,34 - 3,25 (м, 4H), 2,96-2,92 (м, 4H), 2,00 (с, 6H), 1,82 (с, 6H).

**Пример 19: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
 5 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



К раствору 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
 метоксиникотинальдегида) (36 мг, 0,07 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли (S)-4-амино-3-  
 гидроксипутановую кислоту (67 мг, 0,56 ммоль), цианоборгидрид натрия (35 мг, 0,56 ммоль) и  
 10 уксусную кислоту (0,20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Через 18 часов  
 реакцию смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с  
 получением указанного в заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>  
 рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 719,3; найдено: 719,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,65 - 8,52 (м,  
 4H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,44 (дд, J = 7,5, 1,3 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 7,4,  
 15 1,3 Гц, 2H), 6,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,57 (шс, 2H), 5,43 (с, 4H), 4,20 - 3,97 (м, 6H), 3,91 (с, 6H), 2,98 -  
 2,86 (м, 4H), 2,39 - 2,26 (м, 4H), 2,00 (с, 6H).

**Пример 20: 5,5'-((((2-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-  
 ((2-гидроксиэтил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил  
 (или 5,5'-((((2-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-((2-  
 20 гидроксиэтил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил)**



Стадия 1: К раствору 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (227 мг, 1,32 ммоль) в ДМФА  
 (6 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (109 мг, 1,76 ммоль) через 15 минут добавляли отдельный раствор 1-бром-3-  
 (хлорметил)бензола (180 мг, 0,87 ммоль) в ТГФ (6 мл) при комнатной температуре, затем одной  
 25 порцией добавляли NaI (131 мг, 0,87 ммоль). Через 16 часов реакцию смесь разбавляли  
 EtOAc и насыщенным солевым раствором. Затем органический слой отделяли, а водный слой  
 снова экстрагировали EtOAc, и сушили объединенные органические слои (MgSO<sub>4</sub>). После

фильтрования, концентрирования и последующей очистки с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0% EtOAc/гексаны – 50% EtOAc/гексаны) получали 4-((3-бромбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегид.

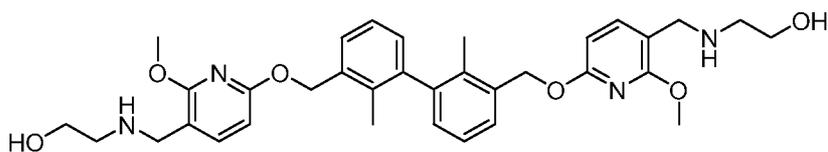
Стадия 2: К раствору 4-((3-бромбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегид (800 мг, 2,34 ммоль) в ДМФА (3 мл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 г, 7,02 ммоль) добавляли отдельный раствор гидрохлорида 3-(хлорметил)пиридина (885 мг, 4,68 ммоль) в ДМФА (7 мл), затем одной порцией добавляли NaI (351 мг, 2,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С. Через 16 часов реакцию смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и насыщенным солевым раствором. Затем отделяли органический слой, а водный слой снова экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и сушили объединенные органические слои (MgSO<sub>4</sub>). После фильтрования, концентрирования и последующей очистки с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0% EtOAc/гексаны – 100% EtOAc/гексаны) получали 5-((5-((3-бромбензил)окси)-4-хлор-2-формилфеноксид)метил)никотинитрил.

Стадия 3: К смеси 5-((5-((3-бромбензил)окси)-4-хлор-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила (53 мг, 0,12 ммоль) и 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксид)метил)никотинитрила (50 мг, 0,10 ммоль) в смеси 1,4-диоксана/воды (3 мл, 2:1) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мг, 0,20 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8 мг, 0,01 ммоль) и нагревали реакцию смесь при 85 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли EtOAc и водой. Затем органический слой отделяли, а водный слой снова экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические слои (MgSO<sub>4</sub>). После фильтрования, концентрирования и последующей очистки с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0% MeOH/EtOAc – 5% MeOH/EtOAc) получали 5,5'-((((2-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил.

Стадия 4: К раствору 5,5'-((((2-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрила (36 мг, 0,05 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли этаноламин (17 мг, 0,28 ммоль), цианоборгидрид натрия (35 мг, 0,56 ммоль) и уксусную кислоту (0,20 мл) и перемешивали смесь при 45 °С. Через 18 часов реакцию смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 859,2; найдено: 859,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (дд, J = 5,1, 2,1 Гц, 1H), 9,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,48 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,38 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 5,33 (с, 2H), 5,22 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,69 - 2,65 (м, 1H), 2,35 - 2,31 (м, 1H), 2,25 (с, 1H).

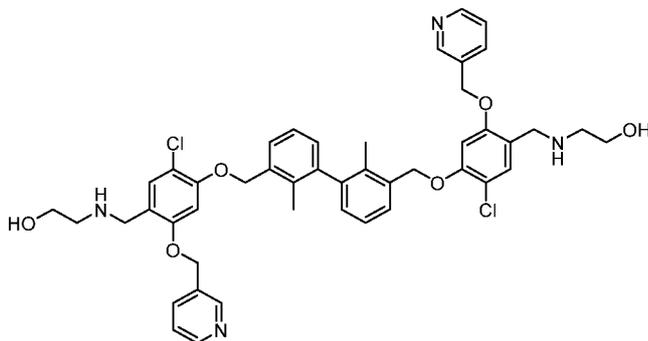
**Пример 21:** 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол) (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-

диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол)



К раствору 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
5 метоксиникотинальдегида) (39 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли этаноламин (0,04 мл,  
0,61 ммоль), цианоборгидрид натрия (38 мг, 0,61 ммоль) и уксусную кислоту (0,20 мл) и  
перемешивали смесь при комнатной температуре. Через 45 минут реакционную смесь  
концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в  
заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>:  
10 603,3; найдено: 603,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,68 - 8,62 (с, 4H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 2H),  
7,44 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 6,53 (д, J = 8,1 Гц,  
2H), 5,44 (с, 4H), 4,12 - 4,05 (м, 4H), 3,92 (с, 6H), 3,68 - 3,60 (м, 4H), 2,99 - 2,92 (м, 4H), 2,00 (с, 6H).

**Пример 22: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
хлор-2-(пиридин-3-илметокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол)**

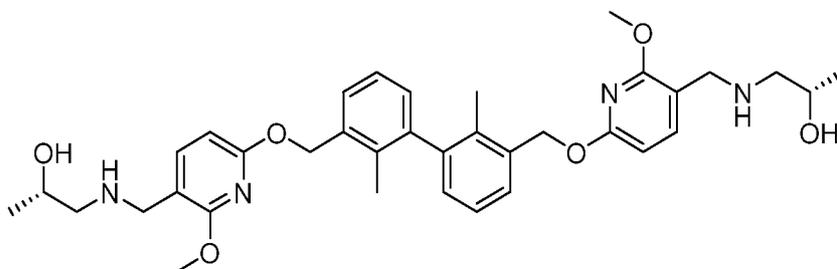


15 Стадия 1: К раствору 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-гидроксibenзальдегида) (85 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА  
(5 мл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (121 мг, 0,37 ммоль) добавляли отдельный раствор 3-(хлорметил)пиридина (47 мг,  
0,15 ммоль) в ДМФА (2 мл), затем одной порцией добавляли NaI (277 мг, 1,85 ммоль).  
20 Реакционную смесь нагревали при 75 °С. Через 16 часов реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и  
насыщенным солевым раствором. Затем органический слой отделяли, а водный слой снова  
экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и сушили объединенные органические слои (MgSO<sub>4</sub>). После  
фильтрования, концентрирования и последующей очистки с помощью колоночной  
хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 1% EtOAc/гексаны – 100% EtOAc/гексаны) получали 4,4'-(((2,2'-диметил-  
25 [1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(пиридин-3-  
илметокси)бензальдегид).

Стадия 2: К раствору 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(пиридин-3-илметокси)бензальдегида) (42 мг, 0,05

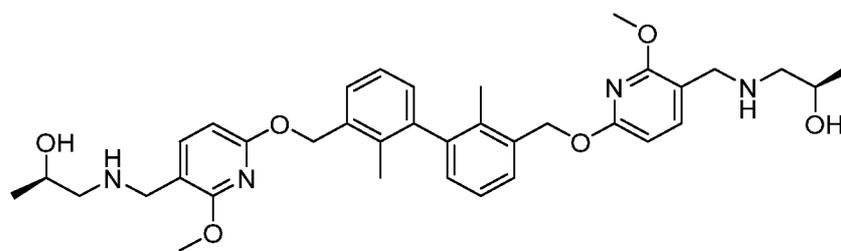
ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли этаноламин (21 мг, 0,34 ммоль), цианоборгидрид натрия (43 мг, 0,6 ммоль) и уксусную кислоту (0,20 мл) и перемешивали смесь при 45 °С. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 823,2; найдено: 823,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (с, 1H), 8,60 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 7,32 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 5,33 (д, J = 7,6 Гц, 4H), 3,62 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,67 (т, J = 1,8 Гц, 2H), 2,35 - 2,29 (м, 2H), 2,05 (с, 3H).

10 **Пример 23: (2S,2'S)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(пропан-2-ол) (или (2S,2'S)-1,1'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-  
 [1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(пропан-2-ол))**



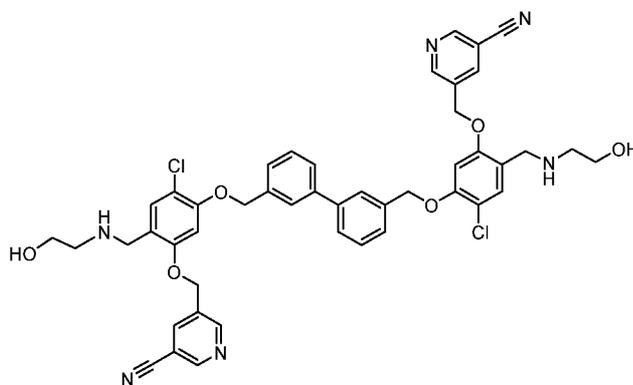
15 К раствору 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида) (39 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли (S)-1-аминопропан-2-ол (46 мг, 0,61 ммоль), цианоборгидрид натрия (38 мг, 0,61 ммоль) и уксусную кислоту (0,20 мл) и перемешивали смесь при 45 °С. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали и очищали  
 20 обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 631,3; найдено: 631,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (шс, 4H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,47 - 7,39 (м, 2H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 6,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,43 (с, 4H), 5,32 (шс), 4,10 - 3,98 (м, 4H), 3,93 (с, 6H), 2,90 - 2,80 (м, 2H), 2,75 - 2,62 (м, 4H), 2,88 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 2,75 - 2,61 (м, 4H), 2,00 (с, 6H), 1,09 (д, J = 6,3 Гц, 6H).

25 **Пример 24: (2R,2'R)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(пропан-2-ол) (или (2R,2'R)-1,1'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-  
 [1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(пропан-2-ол))**



К раствору 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида) (39 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли (R)-1-аминопропан-2-ол (46 мг, 0,61 ммоль), цианоборгидрид натрия (38 мг, 0,61 ммоль) и уксусную кислоту (0,20 мл) и перемешивали смесь при 45 °С. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 631,3; найдено: 631,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (шс, 4H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,44 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 6,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,43 (с, 4H), 5,31 (шс), 4,08 - 3,99 (м, 4H), 3,91 (с, 6H), 2,90 - 2,80 (м, 2H), 2,75 - 2,62 (м, 4H), 2,00 (с, 6H), 1,09 (д, J = 6,3 Гц, 6H).

**Пример 25: 5,5'-((((([1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил (или 5,5'-((((([1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил)**

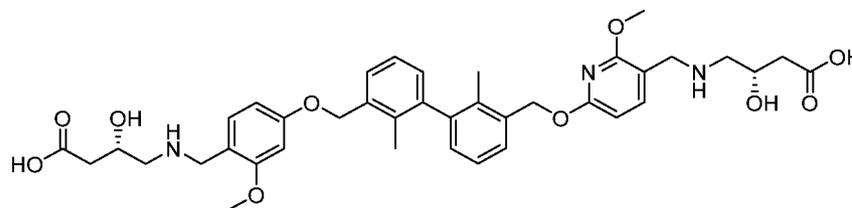


Стадия 1: К смеси 5-((5-((3-бромбензил)окси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинитрила (100 мг, 0,22 ммоль), ацетата калия (32 мг, 0,33 ммоль), 4,4,5,5,-тетраметил-2-(4,4,5,5,-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (72 мг, 0,28 ммоль) и аддукта хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) с дихлорметаном (20 мг, 0,03 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2 мл). Смесь нагревали в термостате в пробирке для работы с микроволновым излучением при 95 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Затем органический слой отделяли, а водный слой снова экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические слои (MgSO<sub>4</sub>). После фильтрования и концентрирования получали 5-((4-хлор-2-формил-5-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрил, который использовали далее без очистки.



Гц, 1H), 8,07 - 7,96 (м, 3H), 7,81 (тд, J = 7,6, 3,9 Гц, 2H), 7,63 (тд, J = 7,5, 1,4 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,08 - 5,98 (м, 4H), 4,94 - 4,75 (м, 4H), 4,68 (с, 2H), 4,54 (с, 3H), 4,48 (с, 3H), 4,09 - 4,04 (м, 1H), 3,72 - 3,67 (м, 3H), 3,55 - 3,49 (м, 2H), 3,17 - 2,90 (м, 4H), 2,59 (с, 6H).

**Пример 27: (S)-4-(((6-((3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-3-метоксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**

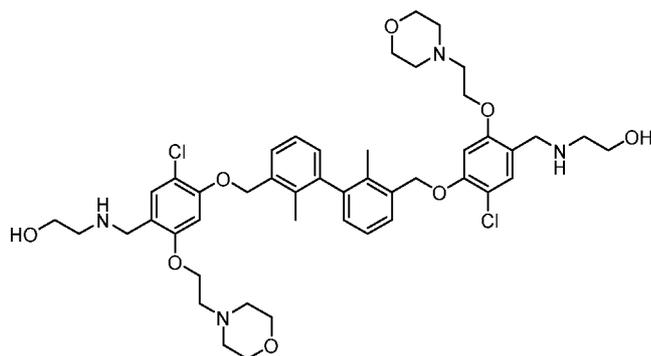


Стадия 1: К раствору 4-гидрокси-2-метоксибензальдегида (341 мг, 2,24 ммоль), (3-бром-2-метилфенил)метанола (410 мг, 2,04 ммоль), PPh<sub>3</sub> (801 мг, 3,06 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (7,0 мл) при 0 °С добавляли Диизопропилазодикарбоксилат (0,6 мл, 3,06 ммоль). Ледяную баню убирали и затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 4 часа реакционную смесь напрямую очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 1% EtOAc/гексаны – 50% EtOAc/гексаны) с получением 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-метоксибензальдегида.

Стадия 2: К смеси 2-метокси-6-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)никотинальдегида (70 мг, 0,18 ммоль) и 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-метоксибензальдегида (70 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМЕ/вода (3 мл, 2:1) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94 мг, 0,29 ммоль), KOAc (11 мг, 0,19 ммоль) и PEPSI-iPr (7 мг, 0,01 ммоль) и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь напрямую очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 1% EtOAc/гексаны – 50% EtOAc/гексаны) с получением 6-((3'-((4-формил-3-метоксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегида.

Стадия 3: К раствору 6-((3'-((4-формил-3-метоксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегида (15 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли (S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту (40 мг, 0,34 ммоль), цианоборгидрид натрия (30 мг, 0,48 ммоль) и уксусную кислоту (0,20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>: 718,3; найдено: 718,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (дт, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,35 - 7,19 (м, 3H), 7,07 (ддд, J = 7,7, 5,1, 1,4 Гц, 2H), 6,75 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,32 - 4,28 (м, 2H), 4,19 - 4,17 (м, 5H), 4,03 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,22 - 3,08 (м, 3H), 3,02 - 2,83 (м, 3H), 2,57 - 2,50 (м, 6H), 2,07 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

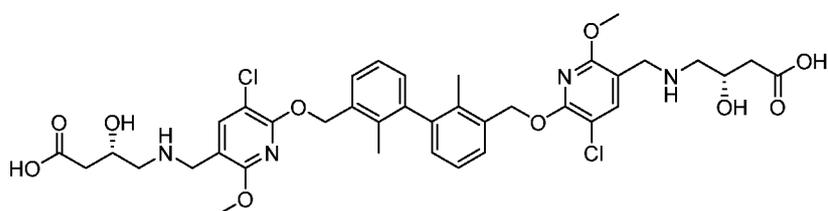
**Пример 28: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(2-морфолиноэтокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол)**



Стадия 1: К раствору 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 5 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-гидроксibenзальдегида) (86 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (254 мг, 0,78 ммоль), 4-(2-хлорэтил)морфолин (93 мг, 0,62 ммоль) и NaI (47 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С. Через 16 часов реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным соевым раствором. Затем органический слой отделяли, а водный слой снова экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические слои (MgSO<sub>4</sub>).  
 10 После фильтрования и концентрирования получали 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(2-морфолиноэтокси)бензальдегид), который использовали далее без очистки.

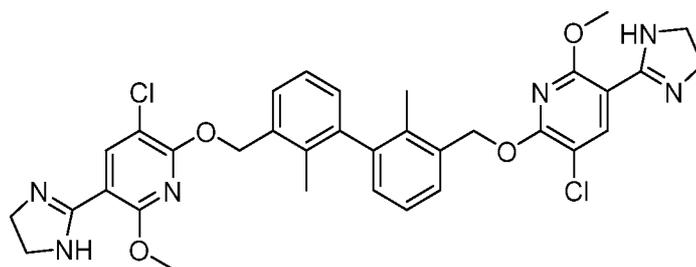
Стадия 2: К раствору 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(пиридин-3-илметокси)бензальдегида) в ДМФА (2,0  
 15 мл) добавляли этаноламин (21 мг, 0,34 ммоль), цианоборгидрид натрия (43 мг, 0,6 ммоль) и уксусную кислоту (0,20 мл) и перемешивали смесь при 45 °С. Через 1 час добавляли еще 2 экв. этаноламина и цианоборгидрида натрия и нагревали при 45 °С. Через 16 часов добавляли триацетоксиборгидрид натрия и нагревали при 45 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в  
 20 заголовке соединения в виде ТФК соли. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>46</sub>H<sub>60</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 868,2; найдено: 868,3.

**Пример 29: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 25 (((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (6 мг, 0,01 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение, используя общую методику F восстановительного аминирования. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 787,3; найдено: 787,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,29 (дтд, J = 9,4, 6,2, 3,0 Гц, 2H), 4,16 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,21 (дд, J = 12,8, 3,0 Гц, 2H), 3,00 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,54 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H).

**Пример 30: 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метоксипиридин)**



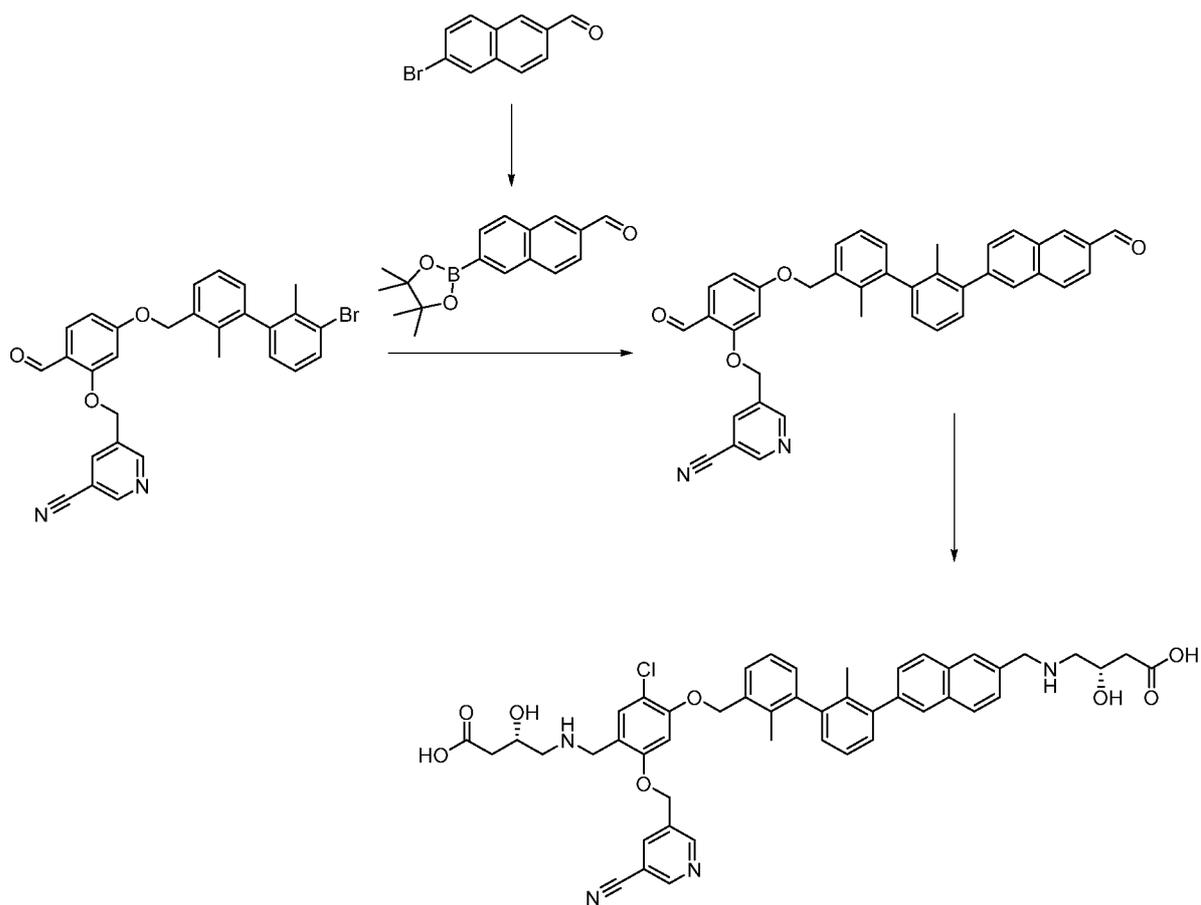
10

К перемешанному раствору промежуточного соединения 18 (1 экв.) и этилендиамина (2,5 экв.) при 0 °С одной порцией добавляли NBS (2,5 экв.). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Через 18 часов при комнатной температуре наблюдали полное превращение, по данным ЖХМС. Затем реакционную смесь разбавляли смесью 5:1 ДМФА/Н<sub>2</sub>О до общего объема 4,5 мл и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метоксипиридина) в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,25 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 4,03 (с, 4H), 2,11 (с, 3H). ЖХМС, найдено 661,276.

15

**Пример 31: (S)-4-(((6-(3'-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-циано-3-ил)метокси)фенокс)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)нафталин-2-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**

20

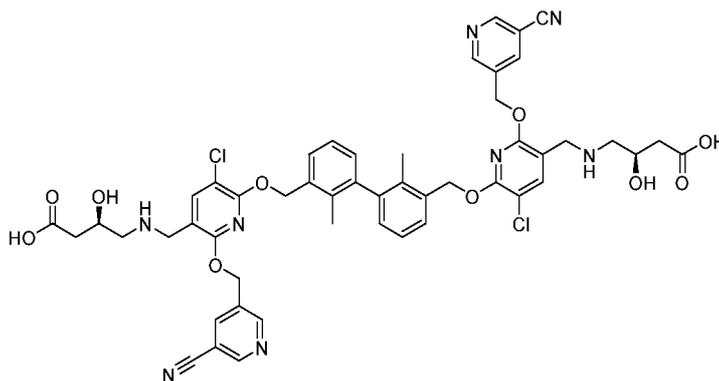


В пробирку загружали 6-бром-2-нафтальдегид (500 мг, 2,12 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (648 мг, 2,55 ммоль, 1,2 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (87 мг, 0,1 ммоль) 5% мол. и KOAc (420 мг, 4,24 ммоль, 2 экв.). Пробирку закрывали и через шприц добавляли сухой диоксан. Затем смесь дегазировали, продувая аргон в течение 10 минут. Затем пробирку нагревали до 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Осадок на фильтре экстрагировали этилацетатом (3 x 3 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc, 100:0 – 0:100) с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-нафтальдегида.

В пробирку загружали промежуточное соединение 19 (1 экв.), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-нафтальдегид (1,5 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (5% мол.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 экв.). Пробирку закрывали и через шприц добавляли сухой диоксан (2 мл) и воду (0,4 мл). Затем смесь дегазировали, продувая аргон в течение 10 минут. Затем пробирку нагревали до 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Осадок на фильтре экстрагировали этилацетатом (3 x 3 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc, 100:0 – 0:100) с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(6-формилнафталин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрила.

5-((4-Хлор-2-формил-5-((3'-(6-формилнафталин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрил (1 экв.) суспендировали в ДМФА (0,025 М) и добавляли к нему (3S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту (6 экв.), затем триэтиламин (6 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. К смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6 экв.) и перемешивали реакционную смесь еще 4 часа. В это время медленно, по каплям добавляли к реакционной смеси ТФК до получения прозрачного раствора. Затем реакционную смесь разбавляли ДМФА до общего объема 4,5 мл и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации (S)-4-(((6-(3'-((4-(((S)-3-карбоксихидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)нафталин-2-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,62 (дд, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,56 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 - 7,25 (м, 4H), 7,19 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,17 - 7,14 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,34 (дт, J = 6,8, 3,3 Гц, 0H), 4,24 (с, 3H), 3,27 - 3,16 (м, 2H), 3,07 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 3,02 - 2,94 (м, 1H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,54 - 2,51 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,94 (д, J = 0,9 Гц, 4H). ЖХМС, найдено 843,231.

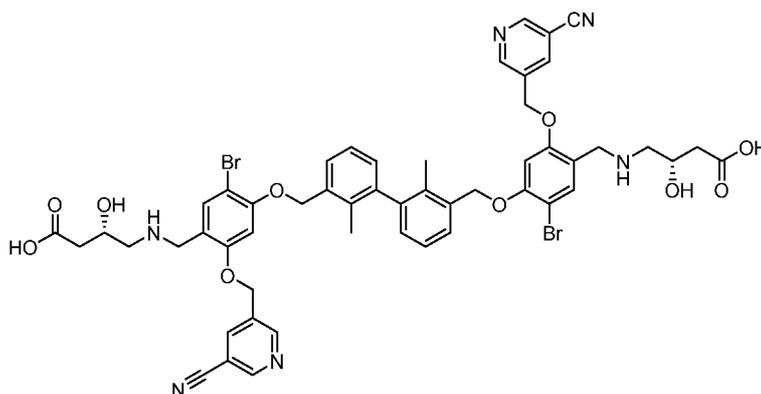
**Пример 32: (3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



К перемешанной смеси промежуточного соединения 20 (1 экв.) и (S)-3-аминобутановой кислоты (5 экв.) в 6:1 смеси ДМФА/АсОН (0,02 М) при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборгидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 4 часа при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли смесью ДМФА/Н<sub>2</sub>О (5:1) до общего объема 4,5 мл. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,87 (д,

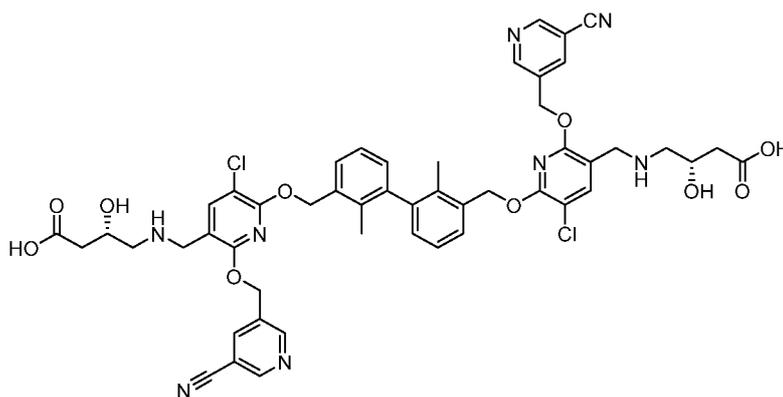
$J = 2,0$  Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,39 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,23 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,11 – 7,06 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,49 (д,  $J = 4,1$  Гц, 2H), 4,31 – 4,21 (м, 3H), 3,24 (дд,  $J = 12,7, 3,1$  Гц, 1H), 3,03 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 1H), 2,54 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,03 (с, 3H). ЖХМС, найдено 991,141 (M+1).

5 **Пример 33: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



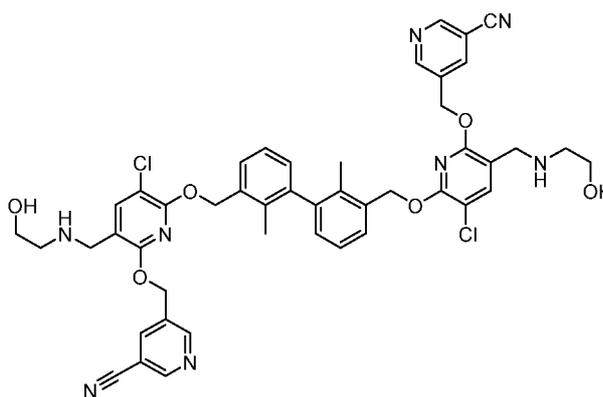
10 К перемешанной смеси промежуточного соединения 21 (1 экв.) и (S)-3-аминобутановой кислоты (5 экв.) в 6:1 смеси ДМФА/АсОН (0,02 М) при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборгидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 4 часа при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли смесью ДМФА/Н<sub>2</sub>О (5:1) до общего объема 4,5 мл. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (дд,  $J = 5,1, 2,0$  Гц, 4H), 8,58 (с, 4H), 8,48 (т,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 7,72 (с, 2H), 7,53 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 7,31 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,17 (с, 2H), 7,12 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 5,39 (с, 4H), 5,33 (с, 4H), 4,15 (с, 6H), 2,85 (с, 2H), 2,44 (д,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 2,37 (дд,  $J = 15,9, 7,2$  Гц, 2H), 2,05 (с, 6H). ЖХМС, найдено 1077,1 (M+1).

20 **Пример 34: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



К перемешанной смеси промежуточного соединения 20 (1 экв.) и (S)-3-аминобутановой кислоты (5 экв.) в 6:1 смеси ДМФА/АсОН (0,02 М) при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборгидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 4 часа при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли смесью ДМФА/Н<sub>2</sub>O (5:1) до общего объема 4,5 мл. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,88 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,34 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,42 - 7,38 (м, 1H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 - 7,06 (м, 1H), 5,61 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 5,52 - 5,48 (м, 1H), 4,25 (с, 3H), 3,25 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,55 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,04 (с, 3H). ЖХМС, найдено 991,178 (M+1).

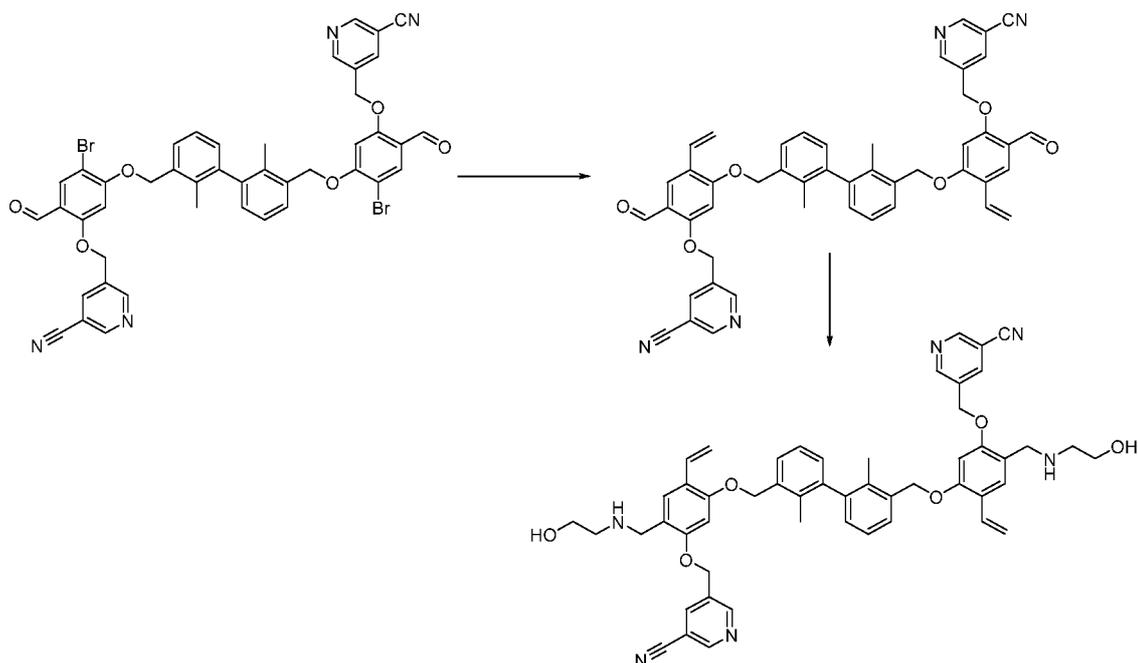
**Пример 35: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридин-6,2-диил))бис(окси))бис(метилен)диникотинитрил (или 5,5'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридин-6,2 диил))бис(окси))бис(метилен)диникотинитрил)**



К перемешанной смеси промежуточного соединения 20 (1 экв.) и этаноламина (5 экв.) в 6:1 смеси ДМФА/АсОН (0,02 М) при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборгидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 4 часа при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли смесью ДМФА/Н<sub>2</sub>O (5:1) до общего объема 4,5 мл. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке

соединения в виде бис-ТФК соли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,88 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,34 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,40 (дд,  $J = 7,3, 1,3$  Гц, 1H), 7,24 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,13 – 7,05 (м, 1H), 5,50 (д,  $J = 3,8$  Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,85 – 3,77 (м, 2H), 3,20 – 3,13 (м, 2H), 2,04 (с, 3H). ЖХМС, найдено 875,120 (M+1).

- 5 **Пример 36: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-винил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-винил-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил**



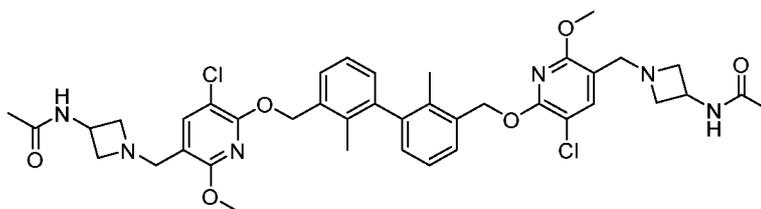
10

В пробирку загружали промежуточное соединение 23 (1 экв.), винилтрифторборат калия (4,0 экв.), Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (10% мол.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 экв.). Пробирку закрывали и через шприц добавляли сухой ДМФА (2 мл) и воду (0,2 мл). Затем смесь дегазировали, продувая аргон в течение 10 минут. Затем пробирку нагревали до 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Осадок на фильтре экстрагировали этилацетатом (3 x 3 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки. ЖХМС, найдено 767,076 (M+1).

К перемешанной смеси бис-альдегида (1 экв.) и этаноламина (5 экв.) в 6:1 смеси ДМФА/AcOH (0,02 M) при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборгидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 4 часа при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли смесью ДМФА/ $\text{H}_2\text{O}$  (5:1) до общего объема 4,5 мл. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде

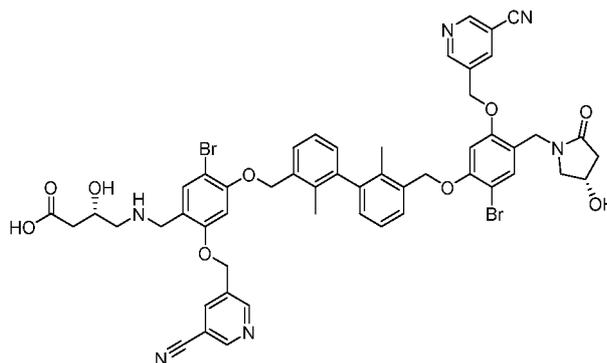
бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (т, J = 1,9 Гц, 2H), 8,56 (с, 2H), 8,50 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,31 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,89 (дд, J = 17,7, 11,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 17,7, 1,6 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,24 – 5,14 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,65 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,97 (с, 2H), 2,55 (т, J = 5,5 Гц, 5H), 2,02 (с, 3H). ЖХМС, найдено 857,083 (M+1).

**Пример 37:** N,N'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азетидин-1,3-диил)диацетамид (или N,N'-(1,1'-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азетидин-3,1-диил)диацетамид)



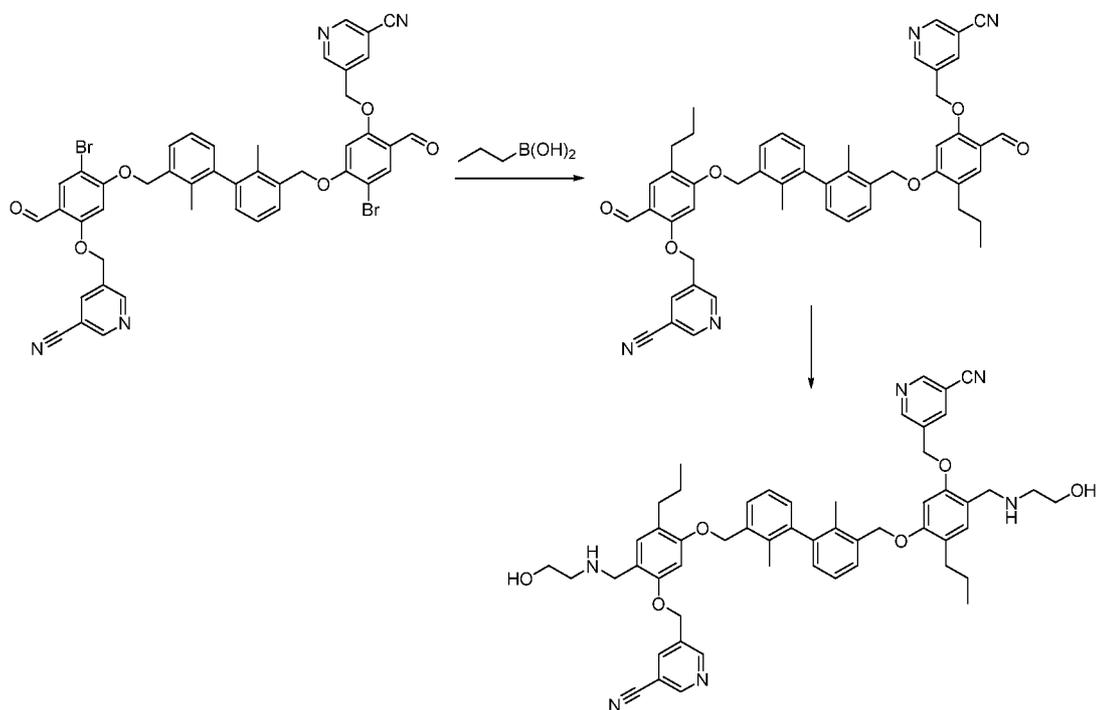
Промежуточное соединение 18 (1 экв.) суспендировали в ДМФА (0,025 М) и добавляли к нему (3S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту (6 экв.), затем триэтиламин (6 экв.) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. К смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6 экв.) и перемешивали реакцию смесь еще 4 часа. В это время к реакционной смеси медленно, по каплям добавляли ТФК до получения прозрачного раствора. Затем реакционную смесь разбавляли ДМФА до общего объема 4,5 мл и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации N,N'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азетидин-1,3-диил)диацетамида в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,83 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,53 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,33 (м, 4H), 4,28 - 4,20 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,99 (с, 3H). ЖХМС, найдено 777,178 (M+1).

**Пример 38:** (S)-4-((5-бром-4-((3'-((2-бром-5-((5-циано-3-ил)метокси)-4-(((S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((5-циано-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота



К перемешанной смеси промежуточного соединения 23 (1 экв.) и этаноламина (5 экв.) в 6:1 смеси ДМФА/АсОН (0,02 М) при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборгидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 4 часа при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли смесью ДМФА/Н<sub>2</sub>О (5:1) до общего объема 4,5 мл. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,05 – 8,94 (м, 3Н), 8,55 (с, 1Н), 8,51 – 8,39 (м, 2Н), 7,70 (с, 1Н), 7,64 – 7,47 (м, 2Н), 7,39 – 7,24 (м, 2Н), 7,18 – 7,06 (м, 3Н), 5,31 (т, *J* = 19,1 Гц, 6Н), 4,39 (д, *J* = 15,0 Гц, 1Н), 4,25 (д, *J* = 15,4 Гц, 1Н), 4,13 (дк, *J* = 10,7, 6,5 Гц, 2Н), 4,03 (с, 1Н), 3,01 (д, *J* = 1,8 Гц, 1Н), 2,98 (с, 1Н), 2,83 (с, 1Н), 2,48 – 2,30 (м, 2Н), 2,02 (д, *J* = 11,1 Гц, 7Н). ЖХМС, найдено 1059,0 (M+1).

**Пример 39: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-пропил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-пропил-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил**

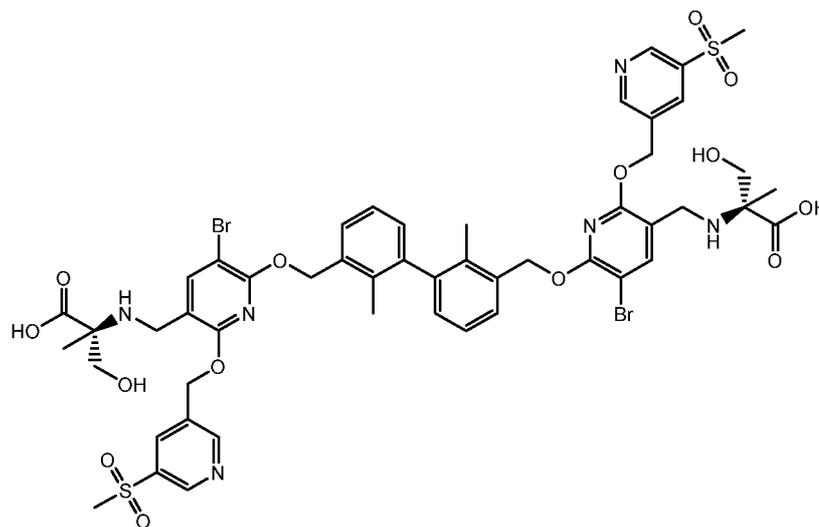


В пробирку загружали промежуточное соединение 23 (1 экв.), *n*-пропилбороновую кислоту (10,0 экв.), SPhos Pd G3 (10% мол.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6 экв.). Пробирку закрывали и через шприц добавляли сухой толуол (2 мл) и воду (0,2 мл). Затем смесь дегазировали, продувая аргон в течение 10 минут. Затем пробирку нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Осадок на фильтре экстрагировали

этилацетатом (3 x 3 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки.

К перемешанной смеси бис-альдегида (1 экв.) и этаноламина (5 экв.) в 6:1 смеси ДМФА/AcOH (0,02 М) при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборгидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 4 часа при комнатной температуре реакцию смесь разбавляли смесью ДМФА/Н<sub>2</sub>О (5:1) до общего объема 4,5 мл. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,04 (т, *J* = 1,6 Гц, 2H), 8,49 (т, *J* = 2,1 Гц, 3H), 7,50 – 7,45 (м, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,13 – 7,09 (м, 1H), 7,02 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,34 (д, *J* = 3,0 Гц, 2H), 5,22 (д, *J* = 4,1 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,64 (т, *J* = 5,4 Гц, 3H), 3,00 – 2,89 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,51 (к, *J* = 7,5 Гц, 2H), 0,90 – 0,81 (м, 4H). ЖХМС, найдено 889,059 (M+1).

**Пример 40 (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота) (или (2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота))**

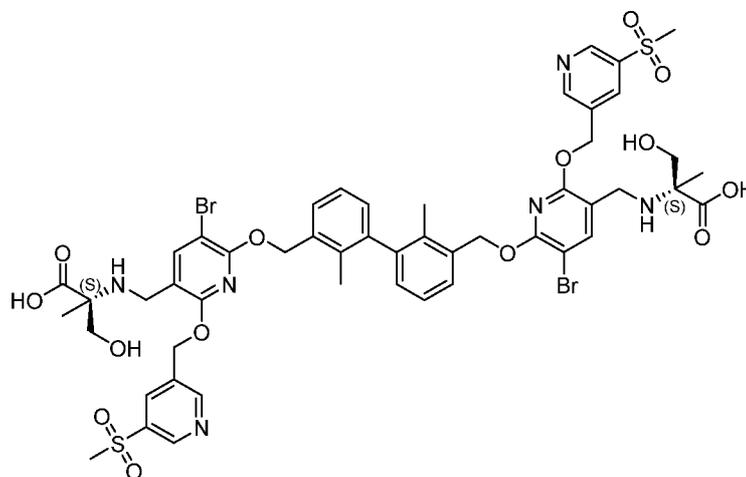


Стадия 1: К смеси 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-гидроксиникотинальдегида) (20 мг, 0,031 ммоль), (5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метанола (14,6 мг, 0,078 ммоль), PPh<sub>3</sub> (20,4 мг, 0,078 ммоль) в ТГФ (2 мл) в атмосфере аргона одной порцией добавляли DIAD (15,8 мг, 0,078 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением продукта, 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-

3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегида). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 980,8, найдено: 980,7.

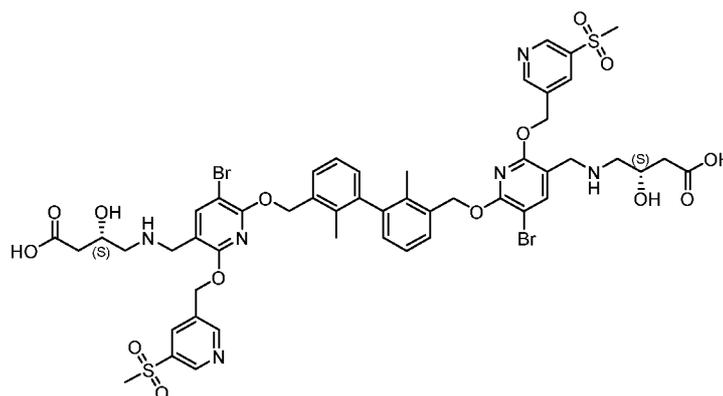
Стадия 2: Мелкий порошок NaOH (4,08 мг, 0,1 ммоль), (R)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту (12,1 мг, 0,102 ммоль) помещали в пробирку объемом 8 мл, добавляли этанол (1 мл), продували аргоном и обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут. К тщательно перемешанной смеси одной порцией добавляли раствор 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегида) (10 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (0,25 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси одной порцией добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (21,6 мг, 0,102 ммоль), затем AcOH (20 мкл), тщательно обрабатывали смесь ультразвуком и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,04 (дд, J = 4,7, 2,0 Гц, 4H), 8,53 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 8,06 (с, 2H), 7,42 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,12 - 7,04 (м, 2H), 5,64 (т, J = 3,1 Гц, 4H), 5,52 (д, J = 2,1 Гц, 4H), 4,27 (с, 4H), 4,04 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,83 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 6H), 2,04 (с, 6H), 1,56 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 1185,1, найдено: 1187,3.

**Пример 41: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота) (или (2S,2'S)-2,2'-((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота))**



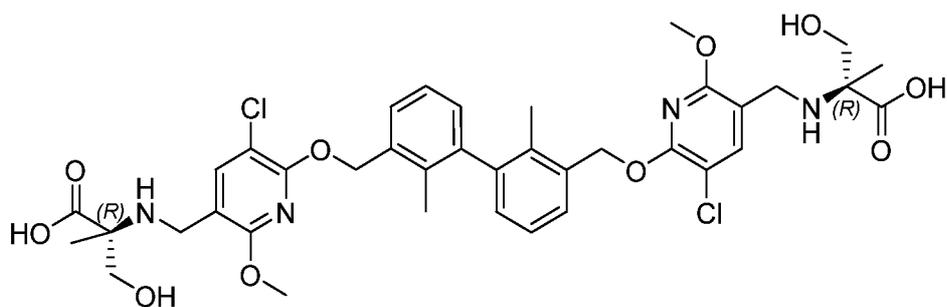
(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,04 (дд, J = 4,7, 2,0 Гц, 4H), 8,53 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 8,06 (с, 2H), 7,42 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,12 - 7,04 (м, 2H), 5,64 (т, J = 3,1 Гц, 4H), 5,52 (д, J = 2,1 Гц, 4H), 4,27 (с, 4H), 4,04 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,83 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 6H), 2,04 (с, 6H), 1,56 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 1185,1, найдено: 1187,3.

**Пример 42: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



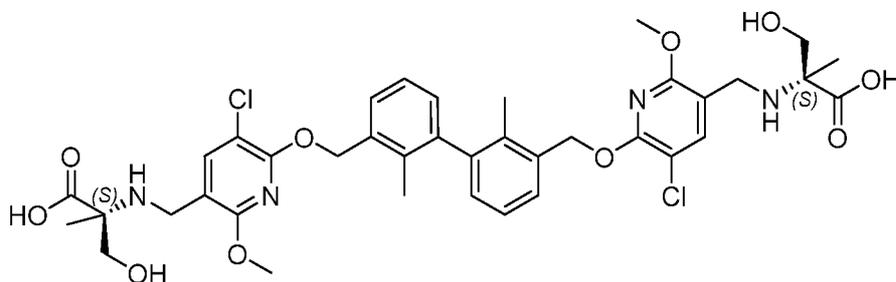
(3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,33 (с, 2H), 9,05 (дд, J = 6,1, 2,0 Гц, 4H), 8,67 (с, 4H), 8,47 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 8,12 (с, 2H), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,58 (д, J = 22,6 Гц, 6H), 5,47 (д, J = 4,2 Гц, 4H), 4,12 (с, 8H), 3,94 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 3,04 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,47 - 2,25 (м, 6H), 1,99 (с, 6H).. ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 1185,1, найдено: 1187,3.

**Пример 43: (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота) (или (2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота))**



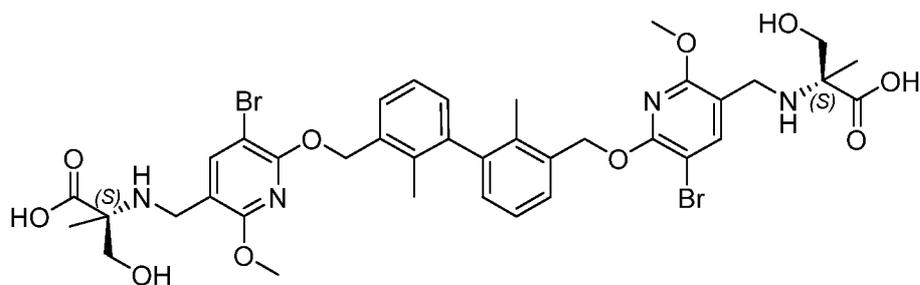
(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,83 (с, 2H), 7,51 – 7,42 (м, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,26 – 4,13 (м, 4H), 4,04 (д, J = 2,2 Гц, 7H), 4,03 – 3,95 (м, 2H), 3,83 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,58 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 787,2, найдено: 788,3.

**Пример 44: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота) (или (2S,2'S)-2,2'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота))**



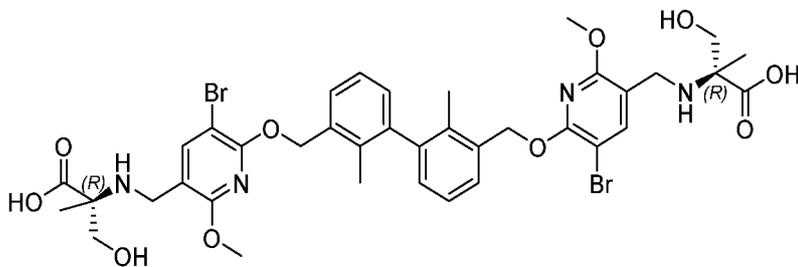
(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,83 (с, 2H), 7,47 (дд, J = 7,9, 1,4 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,24 – 4,10 (м, 4H), 4,02 (д, J = 14,9 Гц, 8H), 3,81 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 2,08 (с, 5H), 1,56 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 787,2, найдено: 788,0.

**Пример 45: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота)**



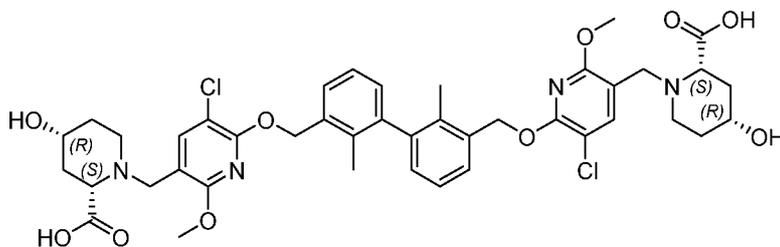
5 (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 875,1, найдено: 877,1.

**Пример 46: (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота)**



10 (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 875,1, найдено: 877,1.

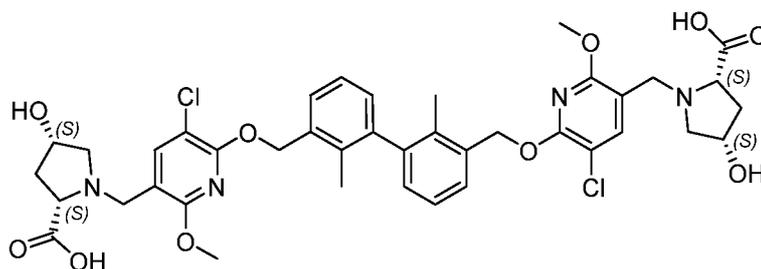
15 **Пример 47: (2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(4-гидрокси-2-карбоновая кислота) (или (2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-(((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(4-гидрокси-2-карбоновая кислота))**



20 (2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(4-гидрокси-2-карбоновую кислоту) синтезировали с использованием общей методики Н

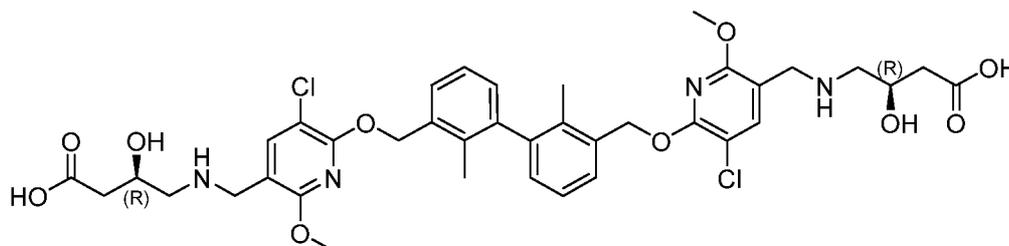
восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,97 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,48 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,09 (дд,  $J = 7,7, 1,3$  Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,52 – 4,21 (м, 4H), 4,02 (с, 6H), 3,93 – 3,39 (м, 4H), 3,22 – 3,04 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,85 (д,  $J = 0,7$  Гц, 2H), 2,46 (д,  $J = 13,5$  Гц, 2H), 2,09 (с, 8H), 1,88 – 1,15 (м, 5H). ЖХ/МС, рассчитано для  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 839,3, найдено: 839,5.

**Пример 48:** (2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота) (или (2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота))



(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 2H), 7,52 – 7,43 (м, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,09 (дд,  $J = 7,6, 1,4$  Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,56 – 4,25 (м, 8H), 4,06 (с, 6H), 3,56 (д,  $J = 11,7$  Гц, 2H), 3,35 (дд,  $J = 11,8, 3,8$  Гц, 2H), 2,71 (ддд,  $J = 13,9, 10,9, 4,7$  Гц, 2H), 2,28 – 2,18 (м, 2H), 2,09 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 811,2, найдено: 812,2.

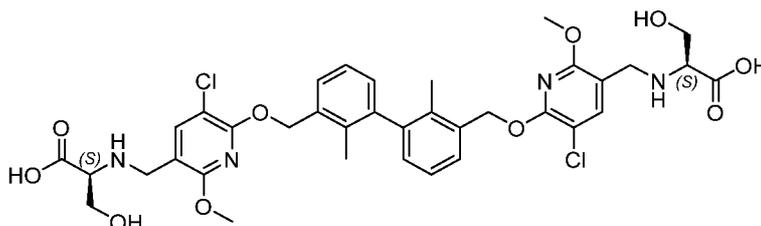
**Пример 49:** (3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота) (или (3R,3'R)-4,4'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота))



(3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,34

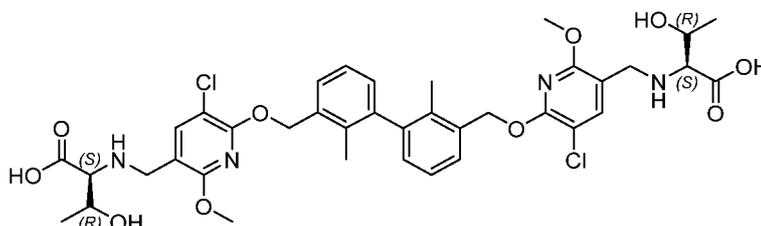
(с, 2H), 8,62 (с, 4H), 7,95 (с, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,27 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 5,56 (с, 4H), 4,14 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,94 (с, 6H), 3,01 (с, 2H), 2,86 (с, 2H), 2,47 – 2,28 (м, 4H), 2,02 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для  $(M+H)^+$ : 787,3, найдено: 787,2.

**Пример 50: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановая кислота) (или (2S,2'S)-2,2'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановая кислота))**



(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановую  
 кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,90  
 (с, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,26 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,55 (с, 4H), 4,00 (с,  
 4H), 3,90 (с, 6H), 3,79 (с, 4H), 3,72 (д,  $J = 19,1$  Гц, 2H), 2,01 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для  
 (M+H) $^+$ : 759,3, найдено: 759,2.

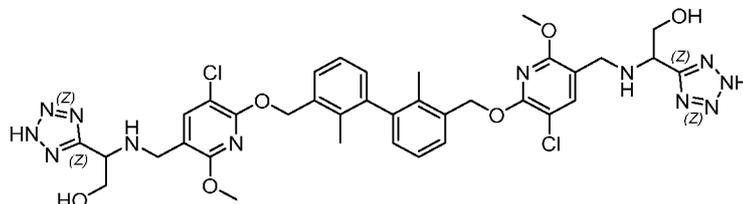
**Пример 51: (2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидоксибутановая кислота) (или (2S,2'S,3R,3'R)-  
 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидоксибутановая кислота))**



(2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидоксибутановую кислоту) синтезировали способом,  
 описанным в примере 40.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,92 (с, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,27  
 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,55 (д,  $J = 2,2$  Гц, 4H), 3,98 (д,  $J = 14,1$  Гц, 6H), 3,90 (с,  
 6H), 3,42 (с, 2H), 2,01 (с, 6H), 1,17 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для  $(M+H)^+$ : 787,2,  
 найдено: 787,2.

Пример 52: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-(2Н-тетразол-5-ил)этан-1-ол) (или 2,2'-((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-(2Н-тетразол-5-ил)этан-1-ол))

5

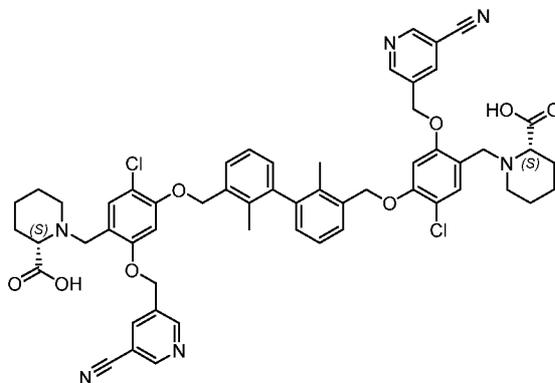


2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-(2Н-тетразол-5-ил)этан-1-ол) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,74 (с, 2Н), 7,45 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2Н), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,06 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2Н), 5,57 (с, 4Н), 4,85 (с, 2Н), 4,24 (д, *J* = 4,0 Гц, 4Н), 4,10 (д, *J* = 5,8 Гц, 4Н), 3,96 (с, 6Н), 2,07 (с, 6Н). ЖХ/МС, рассчитано для (М+Н)<sup>+</sup>: 807,3, найдено: 807,2.

10

Пример 53: (2S,2'S)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-циано-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(пиперидин-2-карбоновая кислота)

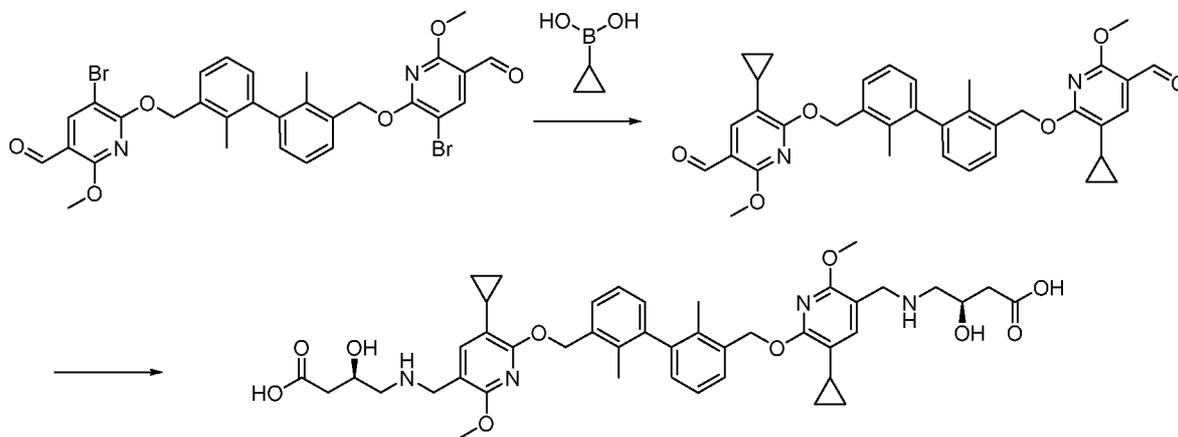
15



(2S,2'S)-1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-циано-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(пиперидин-2-карбоновую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. ЖХ/МС, рассчитано для (М+Н)<sup>+</sup>: 1009,3, найдено: 1009,6.

20

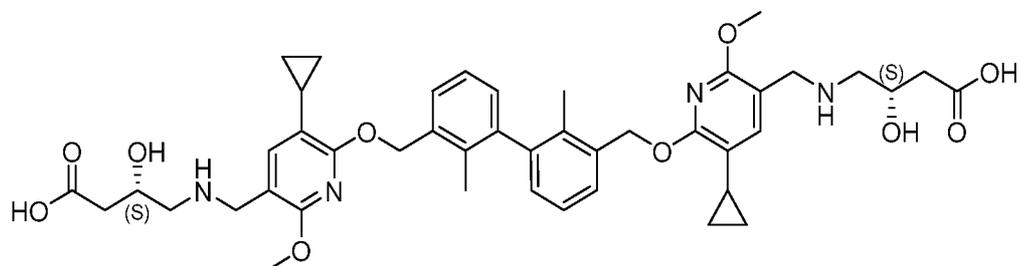
**Пример 54: (3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3R,3'R)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-  
 5 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



Стадия 1: К смеси 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксиникотинальдегида) (100 мг, 0,15 ммоль),  
 циклопропилбороновой кислоты (51,4 мг, 0,59 ммоль), фосфата калия (140,4 мг, 1,04 ммоль) и  
 10 трициклогексилфосфина (33,5 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (5 мл) и воде (0,25 мл) в атмосфере азота  
 добавляли ацетат палладия (6,4 мг, 0,06 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение 3 часов и  
 затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь  
 EtOAc (2×15 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором  
 (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. После очистки колоночной  
 15 хроматографией (10% EtOAc в гексанах) получали требуемое соединение, 6,6'-(((2,2'-диметил-  
 [1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-метоксиникотинальдегид).  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,18 (с, 2H), 7,65 (д, J = 0,7 Гц, 2H), 7,49 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц,  
 2H), 7,32 – 7,21 (м, 2H), 7,14 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,57 (с, 4H), 4,04 (с, 6H), 2,11 (с, 6H), 1,95  
 (ттд, J = 8,4, 5,3, 0,7 Гц, 2H), 0,92 – 0,80 (м, 4H), 0,67 – 0,53 (м, 4H).

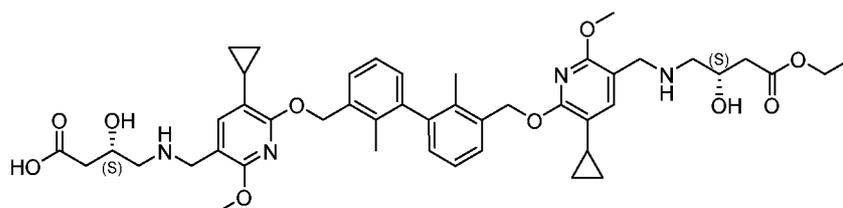
20 Стадия 2: (3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту) синтезировали способом,  
 описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,47 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,32 (с,  
 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,55 (с, 4H), 4,27 (дк, J = 9,7, 3,3 Гц, 2H),  
 25 4,12 (с, 4H), 4,01 (с, 7H), 3,16 (дд, J = 12,8, 3,0 Гц, 2H), 2,95 (дд, J = 12,8, 9,8 Гц, 2H), 2,53 (д, J = 6,3  
 Гц, 4H), 2,10 (с, 6H), 1,97 (тд, J = 8,5, 4,3 Гц, 2H), 0,95 – 0,79 (м, 4H), 0,69 – 0,51 (м, 4H). ЖХ/МС,  
 рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 799,4, найдено: 799,2.

**Пример 55: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-  
 5 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



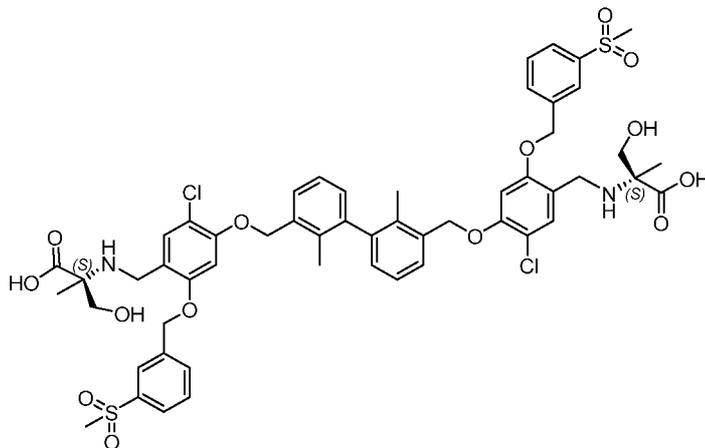
(3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
 циклопропил-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую  
 кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,47  
 10 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,32 (с, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 5,55 (с, 4H), 4,27 (дк,  
 J = 9,7, 3,3 Гц, 2H), 4,12 (с, 4H), 4,01 (с, 6H), 3,33 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 3,16 (дд, J = 12,7, 3,0 Гц, 2H),  
 2,95 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,53 (д, J = 6,4 Гц, 4H), 2,10 (с, 6H), 1,97 (тк, J = 10,4, 5,1 Гц, 2H),  
 0,87 (дт, J = 8,6, 3,1 Гц, 4H), 0,75 – 0,45 (м, 4H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 799,4, найдено:  
 799,2.

**Пример 56: (S)-4-(((5-циклопропил-6-((3'-(((3-циклопропил-5-(((S)-4-этокси-2-гидрокси-4-  
 оксобутил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-  
 15 ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



(S)-4-(((5-Циклопропил-6-((3'-(((3-циклопропил-5-(((S)-4-этокси-2-гидрокси-4-  
 20 оксобутил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-  
 ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту выделяли в  
 качестве побочного продукта из примера 55. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,47 (дд, J = 7,6, 1,4  
 Гц, 2H), 7,32 (с, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,55 (с, 4H), 4,28 (дп, J =  
 9,6, 2,8 Гц, 2H), 4,14 (д, J = 9,7 Гц, 6H), 4,01 (с, 6H), 3,15 (ддд, J = 12,9, 10,0, 3,0 Гц, 2H), 2,96 (дд, J  
 25 = 12,8, 9,8 Гц, 2H), 2,54 (т, J = 6,2 Гц, 4H), 2,10 (с, 6H), 1,97 (ддт, J = 12,6, 9,5, 4,7 Гц, 2H), 1,24 (т, J  
 = 7,1 Гц, 3H), 0,95 – 0,76 (м, 4H), 0,67 – 0,53 (м, 4H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 827,4,  
 найдено: 827,2.

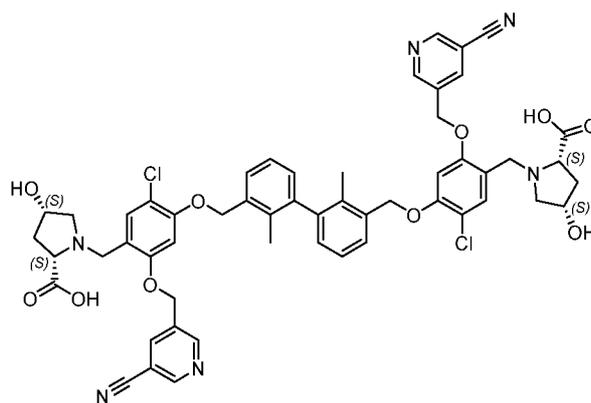
**Пример 57: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((3-(метилсульфонил)бензил)окси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота)**



5 (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((3-(метилсульфонил)бензил)окси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,14 (с, 2H), 7,93 (дд, J = 18,1, 7,8 Гц, 4H), 7,67 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (с, 2H), 7,44 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,03 (с, 2H), 5,33  
10 (д, J = 27,2 Гц, 8H), 4,34 – 4,17 (м, 4H), 3,98 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,79 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,14 (с, 6H), 3,02 (с, 2H), 2,06 (с, 6H), 1,48 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 1093,3, найдено: 1093,2.

**Пример 58: (2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота)**

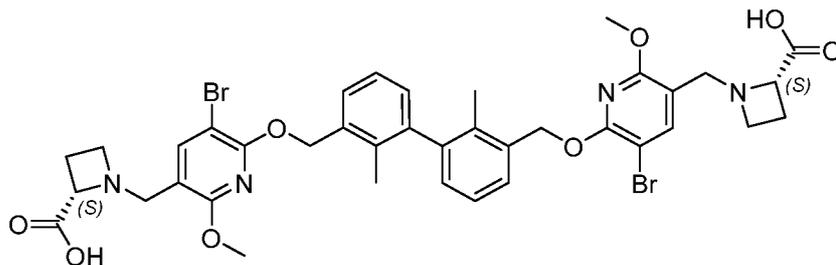
15



(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту) синтезировали  
20 способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,98 – 8,85 (м, 4H), 8,31 (с, 2H), 7,53 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,33 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 7,18 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 6,97 (д, J

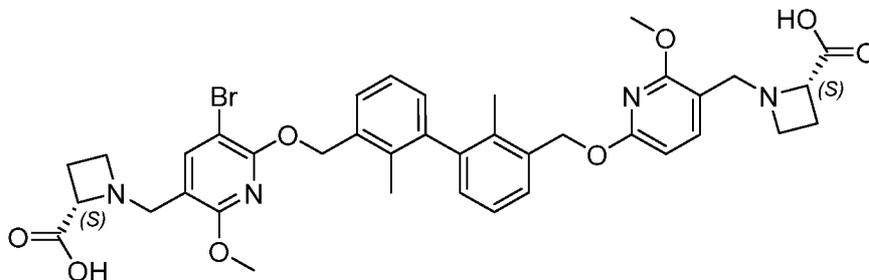
= 6,2 Гц, 2Н), 5,45 – 5,12 (м, 10Н), 4,44 (д, J = 12,3 Гц, 4Н), 4,32 (тд, J = 8,6, 7,4, 4,3 Гц, 4Н), 3,57 – 3,14 (м, 4Н), 2,57 (д, J = 10,7 Гц, 0Н), 2,25 (д, J = 14,2 Гц, 2Н), 2,05 (д, J = 7,8 Гц, 6Н). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 1013,3, найдено: 1013,4.

5 **Пример 59: (2S,2'S)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азетидин-2-карбоновая кислота) (или (2S,2'S)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азетидин-2-карбоновая кислота))**



10 (2S,2'S)-1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азетидин-2-карбоновую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 841,6, найдено: 841,2.

15 **Пример 60: (S)-1-(((6-((3'-(((3-бром-5-((S)-2-карбоксиязетидин-1-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)азетидин-2-карбоновая кислота**

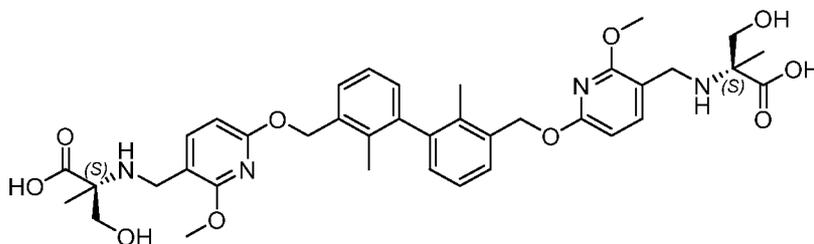


20 (S)-1-(((6-((3'-(((3-Бром-5-((S)-2-карбоксиязетидин-1-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)азетидин-2-карбоновую кислоту выделяли в качестве побочного продукта из примера 59. ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 761,2, найдено: 760,1.

Пример 61: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-

диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота) (или  
 (2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-

5 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая  
 кислота)



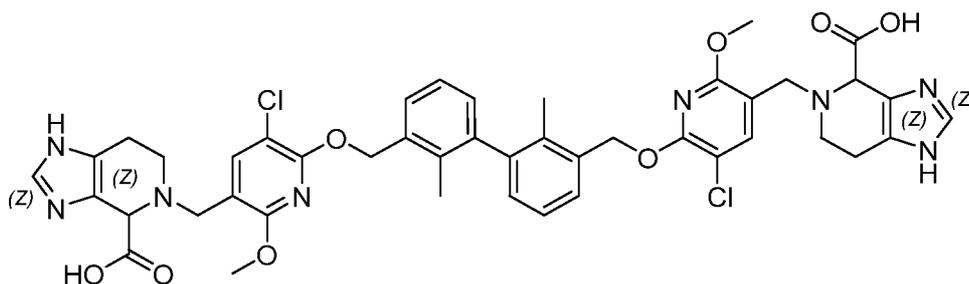
(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановую

10 кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,72  
 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,43 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 2H), 7,22 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,04 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H),  
 6,47 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,49 (с, 4H), 4,31 – 4,09 (м, 4H), 4,02 (с, 8H), 3,91 – 3,70 (м, 2H), 2,84 (с, 1H),  
 2,06 (д, J = 1,7 Гц, 6H), 1,59 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 719,3, найдено: 719,0.

Пример 62: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-  
 2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-

15 4-карбоновая кислота) (или 5,5'-(((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-

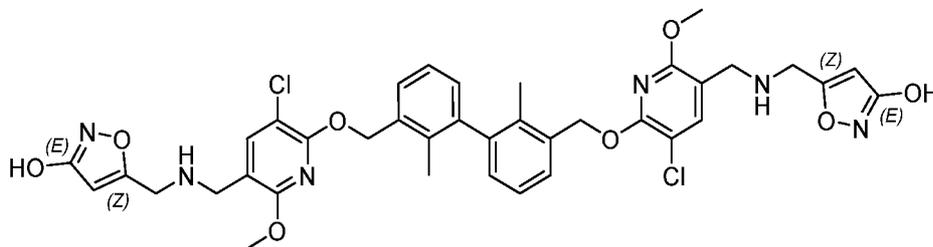
диил))бис(метилен))бис(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоновая  
 кислота))



20 5,5'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-  
 карбоновую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,78 (с, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,54 – 7,38 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, J = 7,6,  
 25 1,4 Гц, 2H), 5,56 (с, 4H), 4,68 (с, 2H), 4,03 (д, J = 2,3 Гц, 4H), 3,96 (с, 6H), 3,46 (ддд, J = 13,7, 9,1, 5,3  
 Гц, 2H), 3,29 (с, 10H), 2,96 (дт, J = 15,6, 6,8 Гц, 2H), 2,87 – 2,70 (м, 2H), 2,09 (с, 6H). ЖХ/МС,  
 рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 883,4, найдено: 883,3.

Пример 63: 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(изоксазол-3-ол) (или 5,5'-((((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(изоксазол-3-ол))

5

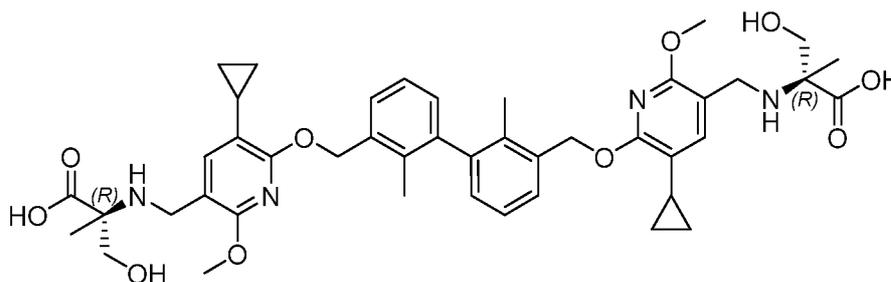


5,5'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(изоксазол-3-ол) синтезировали способом, описанным в примере 40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,78 (с, 2H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 6,18 (с, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,35 (с, 4H), 4,17 (с, 4H), 4,04 (с, 6H), 2,08 (с, 6H). ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 777,2, найдено: 779,9.

10

Пример 64: (2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота) (или (2R,2'R)-2,2'-((((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота))

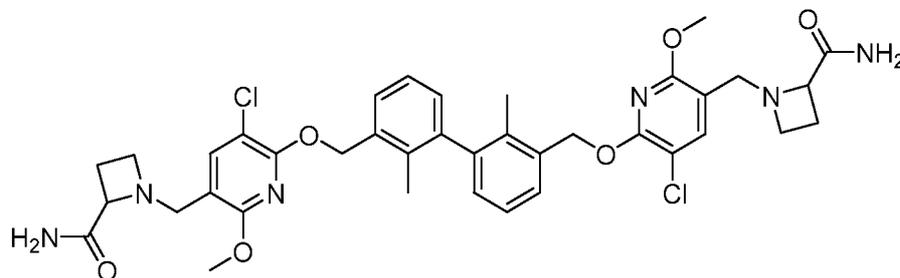
15



20

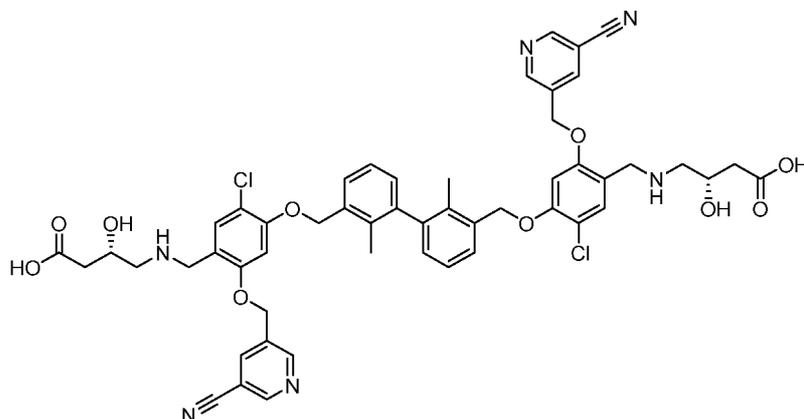
(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циклопропил-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту) синтезировали способом, описанным в примере 40. ЖХ/МС, рассчитано для (M+H)<sup>+</sup>: 799,4, найдено: 799,2.

**Пример 65:** 1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азетидин-2-карбоксамид) (или 1,1'-((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азетидин-2-карбоксамид))



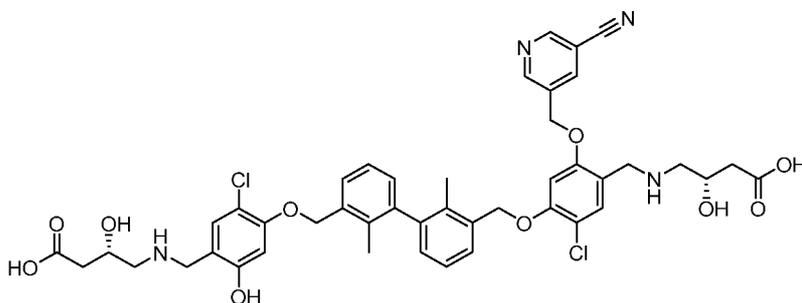
5  
1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азетидин-2-карбоксамид) синтезировали способом Н восстановительного аминирования. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,78 (с, 2Н), 7,46 (дд, *J* = 7,4, 1,1 Гц, 2Н), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,08 (дд, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 2Н), 5,57 (с, 4Н), 5,07 (т, *J* = 9,4 Гц, 2Н), 4,39 – 4,20 (м, 4Н), 4,15 (к, *J* = 9,6 Гц, 2Н), 4,04 (с, 6Н), 3,97 (тд, *J* = 9,6, 3,8 Гц, 2Н), 2,80 – 2,63 (м, 2Н), 2,50 (дк, *J* = 11,5, 9,5 Гц, 2Н), 2,08 (с, 6Н). ЖХ/МС, рассчитано для (М+Н)<sup>+</sup>: 749,3, найдено: 749,2.

**Пример 66:** (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-циано пиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота).



15  
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 12 способом С восстановительного аминирования, используя цианоборгидрид натрия в качестве восстановительного агента. Очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрила в воде, 0,1% буфера на основе трифторуксусной кислоты). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,94 (дд, *J* = 16,2, 2,0 Гц, 4Н), 8,39 (т, *J* = 2,0 Гц, 2Н), 7,56 – 7,42 (м, 4Н), 7,27 (т, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,16 – 7,05 (м, 4Н), 5,38 (с, 4Н), 5,31 (с, 4Н), 4,30 – 4,15 (м, 6Н), 3,20 (дд, *J* = 12,8, 3,1 Гц, 2Н), 3,03 – 2,92 (м, 2Н), 2,52 (д, *J* = 6,3 Гц, 4Н), 2,08 (с, 6Н). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [М+Н]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>52</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>: 989,3; найдено: 989,3.

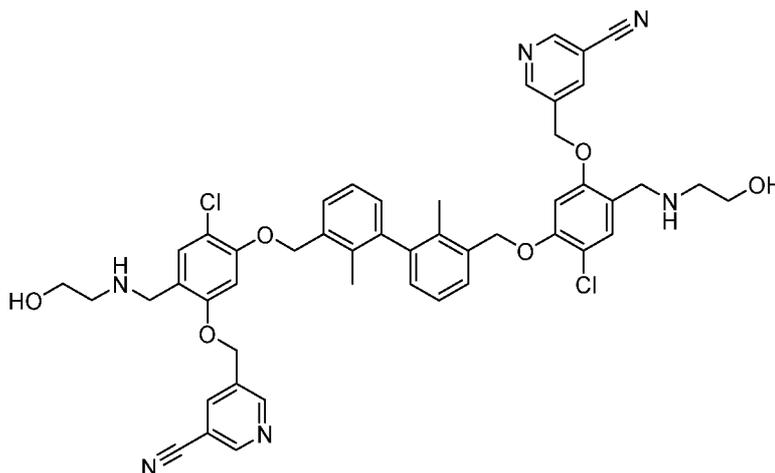
**Пример 67: (S)-4-((4-((3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-гидроксибензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5            Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта синтеза  
 примера 66. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (дд, J = 12,8, 2,0 Гц, 2H), 8,4 (с, 1H), 7,51 (с, 1H),  
 7,47 (дт, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,27 (тд, J = 7,6, 3,2 Гц, 2H), 7,16 – 7,05 (м, 3H), 6,76 (с,  
 1H), 5,38 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,34 – 4,06 (м, 6H), 3,19 (ддд, J = 12,7, 4,7, 3,0 Гц, 2H),  
 2,97 (дд, J = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,52 (дд, J = 6,4, 4,1 Гц, 4H), 2,08 (д, J = 8,8 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup>  
 10 (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 873,3; найдено: 873,4.

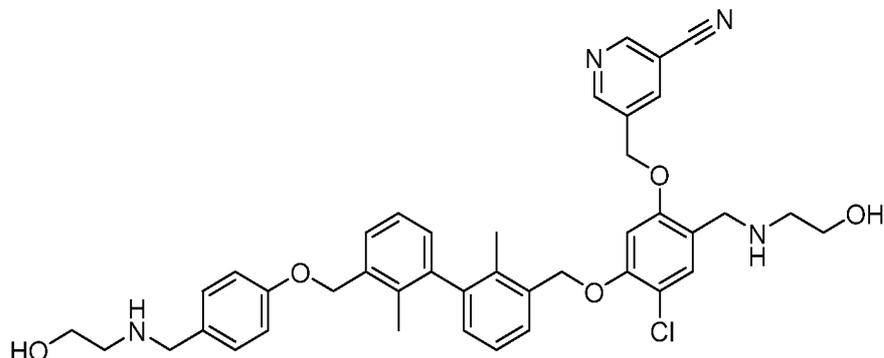
**Пример 68: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-  
 хлор-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-3,1-  
 фенолен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-  
 бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-  
 5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)**

15



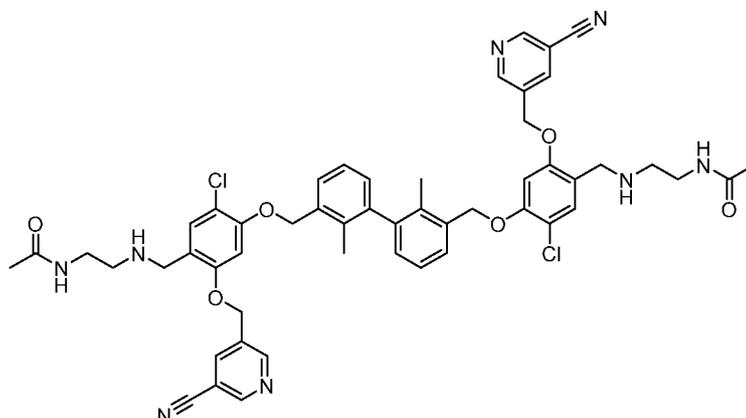
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 12 способом  
 С восстановительного аминирования, используя цианоборгидрид натрия в качестве  
 восстановительного агента. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,93 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 4H), 8,30  
 20 (с, 2H), 8,17 (с, 4H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,33 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,18 (дд, J =  
 7,7, 1,4 Гц, 2H), 6,95 (с, 2H), 5,29 (с, 8H), 4,19 (с, 4H), 3,76 – 3,65 (м, 4H), 3,08 (с, 4H), 2,06 (с, 6H).  
 ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 873,3; найдено: 873,4.

**Пример 69: 5-((4-хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5-((3'-((4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрил**



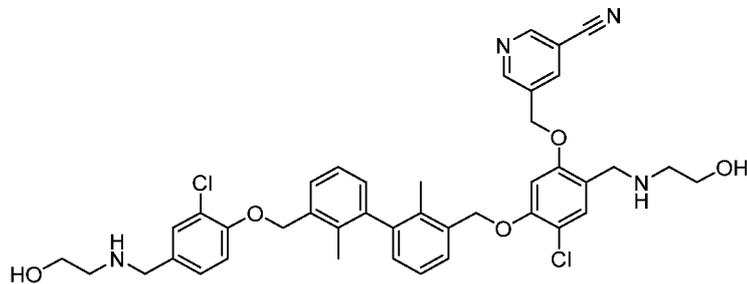
5            Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 26, используя способ С восстановительного аминирования. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 9,00 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 8,31 (с, 1H), 7,57 – 7,39 (м, 5H), 7,31 (тд, J = 7,6, 5,0 Гц, 2H), 7,15 (ддд, J = 7,7, 6,3, 1,4 Гц, 2H), 7,12 – 7,05 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 5,30 (д, J = 4,6 Гц, 4H), 5,18 (с, 2H), 4,28 – 4,10 (м, 4H), 3,82 – 3,67 (м, 4H), 3,09 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,64 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,06 (с, 3H), 2,03 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup>  
10 (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 707,3; найдено: 707,2.

**Пример 70: N,N'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))диацетамид**



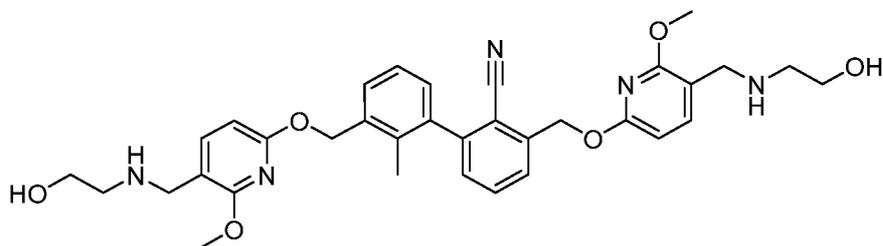
15            Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 12 способом С восстановительного аминирования, используя цианоборгидрид натрия в качестве единственного восстановительного агента. <sup>1</sup>Н ЯМР <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,94 (дд, J = 15,8, 2,0 Гц, 4H), 8,59 (с, 2H), 8,33 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 7,51 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,32 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 7,17 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 6,94 (с, 2H), 5,30 (д, J = 7,5 Гц, 8H), 4,15 (с, 4H), 3,34 (д, J = 5,4 Гц, 4H), 3,10 (с, 4H), 2,06 (с, 6H), 1,85 (с, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>52</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 955,3; найдено: 955,4  
20

**Пример 71: 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил**



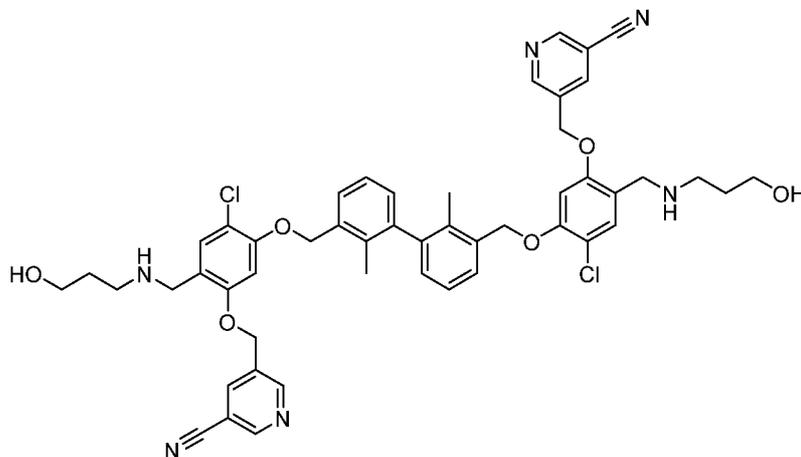
5           Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 69, используя 3-хлор-4-гидроксибензальдегид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,59 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,53 (дт, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,48 – 7,41 (м, 2H), 7,33 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,27 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,29 (д, J = 11,4 Гц, 6H), 4,18 (д, J = 14,1 Гц, 4H), 3,75 (дт, J = 22,9, 5,1 Гц, 4H), 3,10 (д, J = 12,9 Гц, 4H), 2,07 (д, J = 7,7 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$ : 741,3; найдено: 741,2.

**Пример 72: 3,3'-бис(((5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил**



15           Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 27 с использованием общей методики Е восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,77 – 7,65 (м, 4H), 7,57 – 7,50 (м, 1H), 7,38 (дд, J = 6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,52 (дд, J = 21,1, 8,0 Гц, 2H), 5,66 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 5,60 – 5,46 (м, 2H), 4,16 (д, J = 1,9 Гц, 4H), 4,01 (д, J = 5,6 Гц, 6H), 3,83 – 3,70 (м, 6H), 3,15 – 3,07 (м, 5H), 3,02 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$ : 614,3; найдено: 614,3.

Пример 73: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-((3-гидроксипропил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-((3-гидроксипропил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил



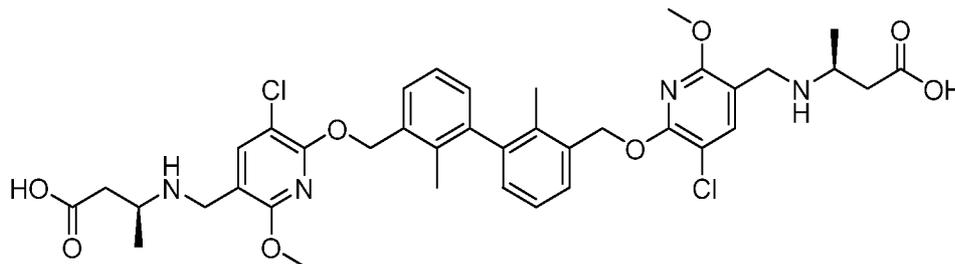
5,5'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (промежуточное соединение 12, 500 мг, 0,64 ммоль) растворяли в 12 мл смеси ТГФ и метанола (2:1) и затем медленно добавляли боргидрид натрия (48 мг, 0,001 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, гасили добавлением воды и затем экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над  $Mg_2SO_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(гидроксиметил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила.

К раствору 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(гидроксиметил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила (2,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл), выдержанному при 0 °С, добавляли метансульфонилхлорид (4,8 ммоль) в течение 10 минут. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и последовательно промывали водой и дихлорметаном. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и выпаривали с получением (((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен)диметансульфоната.

К раствору (((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен)диметансульфоната (752 мг, 1,36 ммоль) в ДМФА добавляли 3-аминопропан-1-ол (1,6 г, 5,4 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 10,8, 2,1$  Гц, 4H), 8,42 – 8,30 (м, 2H), 7,58 – 7,42 (м, 4H), 7,26 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,12 (д,  $J =$

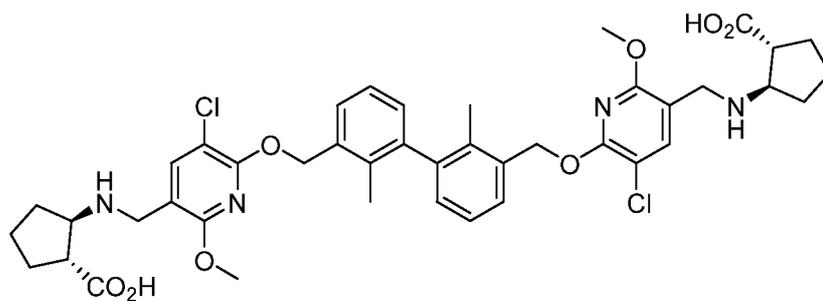
7,8 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 5,34 (дд, J = 31,2, 3,2 Гц, 8H), 4,20 (с, 2H), 3,52-3,48 (м, 4H), 3,15 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,05 (т, J = 7,2 Гц, 6H), 2,86 (д, J = 0,7 Гц, 2H), 2,07 (с, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>50</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 901,3; найдено: 901,4.

**Пример 74: (3*S*,3'*S*)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 5 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)димасляная кислота ((3*S*,3'*S*)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-  
 [1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)димасляная кислота)**



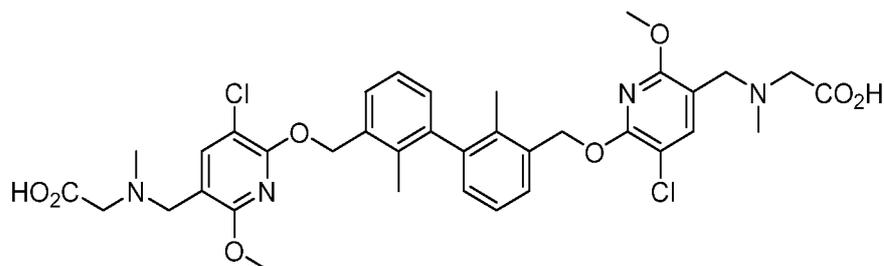
10 Триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.) и цианоборгидрид натрия (9 экв.) последовательно добавляли к перемешанной смеси 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и (*S*)-3-аминобутановой  
 кислоты (15 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (40 мл на ммоль субстрата) и уксусной кислоте (7 мл  
 на ммоль субстрата) при комнатной температуре. Через 15 минут добавляли трифторуксусную  
 15 кислоту (0,2 мл). Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1%  
 трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением (3*S*,3'*S*)-3,3'-((((2,2'-диметил-  
 [1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)димасляной кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,82 (с,  
 2H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H),  
 20 4,20 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 4,14 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 4,06 (с, 6H), 3,64 (г, J = 6,6 Гц, 2H), 2,75 (д, J =  
 6,3, 4H), 2,08 (с, 6H), 1,42 (д, J = 6,7 Гц, 6H); МС-НР: 755,2.

**Пример 75: (1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(циклопентан-1-карбоновая кислота) (или  
 25 (1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(циклопентан-1-карбоновая кислота)**



Триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.) добавляли к перемешанной смеси 6,6'-(((2,2'-  
 5 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 метоксиникотинальдегида) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты (15 экв.) в  
 диметилсульфоксиде (100 мл на ммоль субстрата) и уксусной кислоте (20 мл на ммоль субстрата)  
 при комнатной температуре. Через 60 минут добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл).  
 Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной  
 10 кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением (1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-  
 бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопентан-1-карбоновой кислоты). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,82 (с, 2H), 7,47 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,6, 1,4  
 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,15 (д, J = 1,9 Гц, 4H), 4,06 (с, 6H), 3,91 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,94 (дт, J = 9,4,  
 7,0 Гц, 2H), 2,32 - 2,13 (м, 4H), 2,08 (с, 6H), 2,02 - 1,67 (м, 8H); МС-НР: 807,2.

**Пример 76:** 2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
 15 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(метилазандиил))диуксусная кислота  
 (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(метилазандиил))диуксусная кислота)

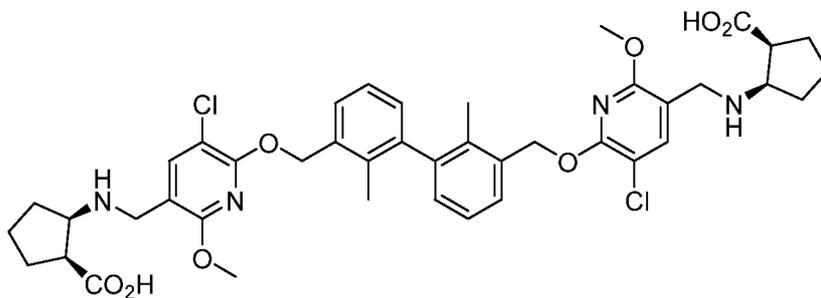


2,2'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 20 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(метилазандиил))диуксусную кислоту синтезировали  
 способом, подобным способу D, используя саркозин вместо (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-  
 карбоновой кислоты и температуру реакции 60 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,86 (с, 2H),  
 7,49 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,35 (с,  
 4H), 4,05 (с, 6H), 4,04 (с, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,10 (с, 6H); МС-НР: 727,3.

**Пример 77:** 3,3'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
 25 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2,2-диметилпропановая  
 кислота) (или 3,3'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-



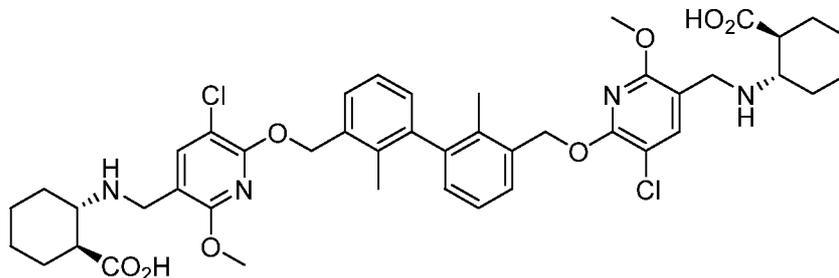
диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопентан-1-карбоновая кислота) (или  
 (1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопентан-1-карбоновая кислота))



5

(1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопентан-1-карбоновую кислоту) синтезировали с  
 использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя (1*S*,2*R*)-2-  
 10 аминоциклопентан-1-карбоновую кислоту вместо (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой  
 кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,52 - 7,43 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H),  
 7,11 - 7,03 (м, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,23 - 4,19 (м, 4H), 4,06 (с, 6H), 3,66 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 3,17 (к, J =  
 6,7 Гц, 2H), 2,26 - 1,64 (м, 12H), 2,09 (с, 6H); МС-НР: 807,2.

**Пример 80:** (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 15 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклогексан-1-карбоновая кислота) (или  
 (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклогексан-1-карбоновая кислота))

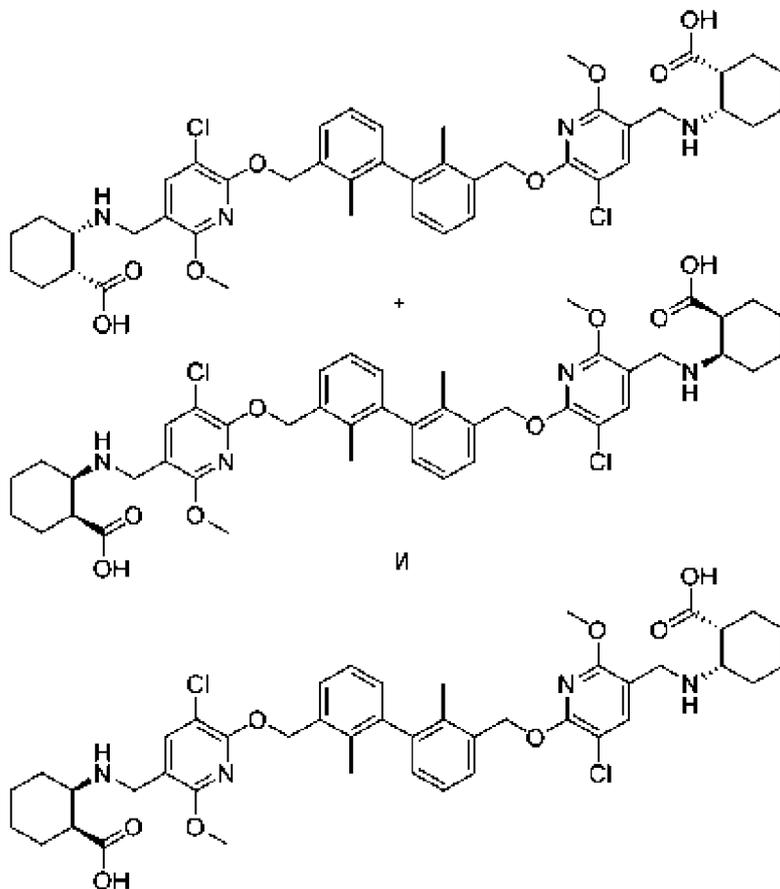


20

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-2,2'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклогексан-1-карбоновую кислоту) синтезировали с  
 использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя (1*S*,2*S*)-2-  
 25 аминоциклогексан-1-карбоновую кислоту вместо (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой  
 кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,47 (дд, J = 7,3, 1,3 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6

Гц, 2H), 7,12 - 7,01 (м, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,24 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 4,15 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 4,07 (с, 6H), 3,38 - 3,28 (м, 2H), 2,54 (тд, J = 11,3, 4,0 Гц, 2H), 2,35 - 2,25 (м, 4H), 2,09 (с, 6H), 1,95 - 1,87 (м, 2H), 1,85 - 1,77 (м, 2H), 1,58 - 1,30 (м, 8H); МС-НР: 835,3.

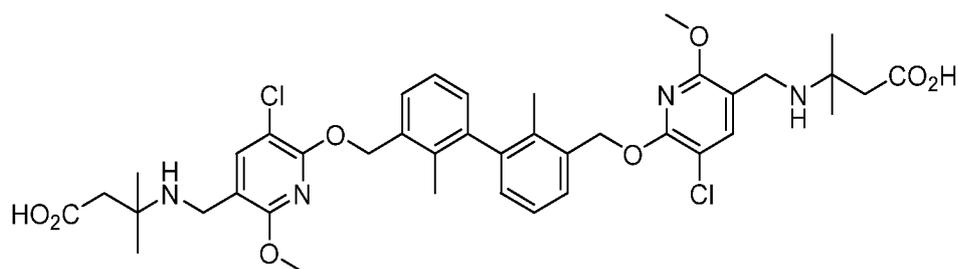
Пример 81: (±)-(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
5 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклогексан-1-карбоновая кислота) (или  
(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклогексан-1-карбоновая кислота)) и  
10 (1S,1'R,2R,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклогексан-1-  
карбоновая кислота)



Стереизомерную смесь (±)-(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
15 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклогексан-1-карбоновой кислоты) и (1S,1'R,2R,2'S)-2,2'-  
((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-  
6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклогексан-1-карбоновой кислоты) синтезировали с  
использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя (±)-(1R,2S)-2-  
20 аминоциклогексан-1-карбоновую кислоту вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой

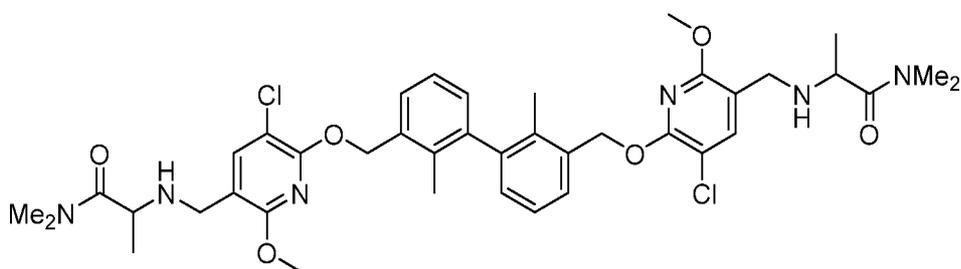
кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 (с, 2H), 7,47 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,24 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,14 - 7,00 (м, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,21 (д,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 4,13 (д,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 4,05 (с, 6H), 3,38 - 3,28 (м, 2H), 3,18 (к,  $J = 4,4$  Гц, 2H), 2,35 - 2,25 (м, 2H), 2,09 (с, 6H), 2,04 - 1,94 (м, 2H), 1,93 - 1,80 (м, 4H), 1,70 - 1,57 (м, 4H), 1,55 - 1,20 (м, 4H); МС-НР: 835,3.

5 **Пример 82:** 3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-метилбутановая кислота) (или 3,3'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-метилбутановая кислота))



10 3,3'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-метилбутановую кислоту) синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя 3-амино-3-метилбутановую кислоту вместо (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,81 (с, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,06 (дд,  $J = 7,5, 1,2$  Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,14 (с, 4H), 4,06 (с, 6H), 2,82 (с, 4H), 2,09 (с, 6H), 1,50 (с, 12H); МС-НР: 783,3.

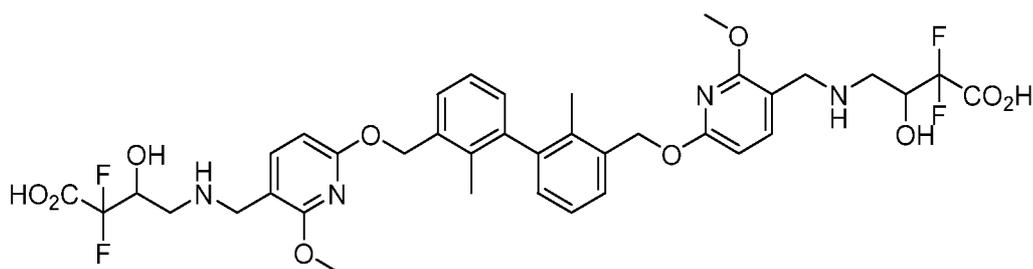
20 **Пример 83:** 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(*N,N*-диметилпропанамид) (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(*N,N*-диметилпропанамид))



25 2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(*N,N*-диметилпропанамид) синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя ( $\pm$ )-2-амино-*N,N*-диметилпропанамид гидрохлорид (15 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (17 экв.) вместо (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,77 (с, 2H), 7,48 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,38 (к, J = 6,9 Гц, 2H), 4,11 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 4,05 (с, 6H), 4,03 (д, J = 14,0 Гц, 2H), 3,02 (д, J = 0,7 Гц, 6H), 2,92 (д, J = 1,7 Гц, 6H), 2,09 (с, 6H), 1,46 (д, J = 6,9 Гц, 6H); МС-НР: 781,3.

5     **Пример 84:** 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2,2-дифтор-3-гидроксибутановая кислота) (или 4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2,2-дифтор-3-гидроксибутановая кислота))

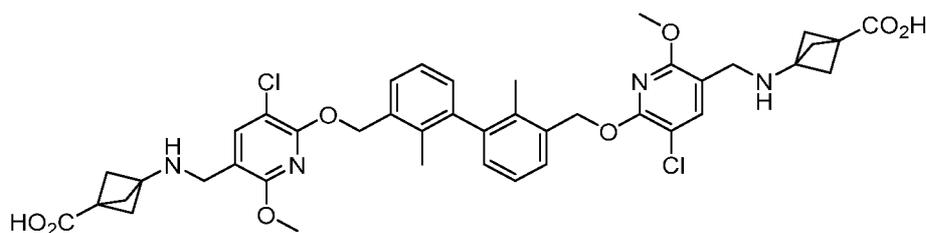


10  
4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2,2-дифтор-3-гидроксибутановую кислоту) синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования, используя 3-карбокси-3,3-дифтор-2-гидроксипропан-1-аминия 2,2,2-трифторацетат (5 экв.) и триэтиламин (10 экв.) вместо (S)-3-аминобутановой кислоты и используя 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегид) вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,22 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 6,47 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,49 (с, 4H), 4,42 - 4,28 (м, 2H), 4,18 (с, 4H), 4,03 (с, 6H), 3,33 - 3,19 (м, 4H), 2,05 (с, 6H); МС-НР: 791,1.

15  
20

**Пример 85:** 3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновая кислота) (или 3,3'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновая кислота))

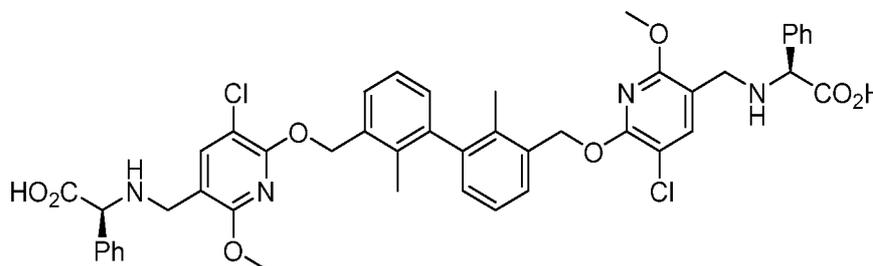
25



Трифторуксусную кислоту (0,8 мл) добавляли к перемешанному раствору 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновой кислоты (87,9 мг, 0,387 ммоль) в

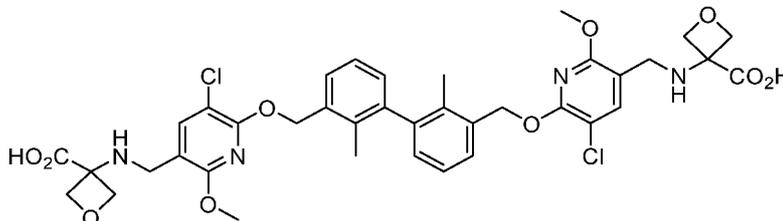
дихлорметане (2,0 мл) при комнатной температуре. Через 25 минут полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Последовательно добавляли 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (15 мг, 0,026 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,135 мл, 0,774 ммоль), *N,N*-диметилформамид (1,5 мл) и уксусную кислоту (0,2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (54,7, 0,258 ммоль). Через 7 минут добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл). Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением 3,3'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновой кислоты). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,82 (с, 2H), 7,53 - 7,39 (м, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,09 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 2,37 (с, 12H), 2,08 (с, 6H); МС-НР: 803,1.

**Пример 86: (2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-фенилуксусная кислота) (или (2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-фенилуксусная кислота))**



Раствор 6,6'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) (7,0 мг, 0,012 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,0 мл) через шприц добавляли к перемешанной смеси (*S*)-2-амино-2-фенилуксусной кислоты (18,2 мг, 0,120 ммоль) и водного раствора гидроксида натрия (0,120 мл, 0,120 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (25,5 мг, 0,120 ммоль). Через 40 минут полученную смесь нагревали до 85 °С. Через 180 минут реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл). Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением (2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-фенилуксусной кислоты). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,70 (с, 2H), 7,47 (с, 14H), 7,23 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,57 (с, 4H), 4,87 (с, 2H), 4,12 (д, J = 15,6 Гц, 2H), 4,09 (д, J = 15,6 Гц, 2H), 3,98 (с, 6H), 2,08 (с, 6H); МС-НР: 851,0.

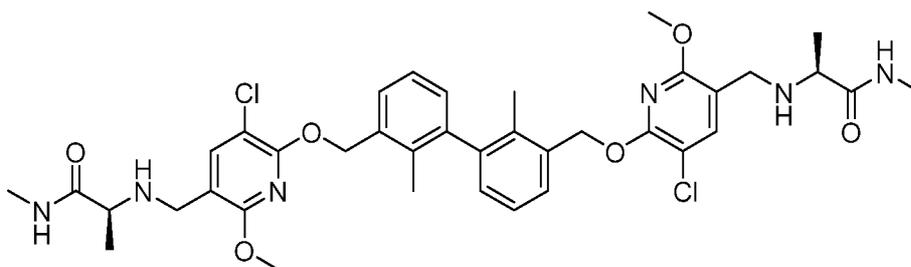
Пример 87: 3,3'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(оксетан-3-карбоновая кислота) (или 3,3'-((((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(оксетан-3-карбоновая кислота))



3,3'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(оксетан-3-карбоновую кислоту)

10 синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования, используя 3-аминооксетан-3-карбоновую кислоту (6 экв.) и триэтиламин (10 экв.) вместо (S)-3-аминобутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,83 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 5,03 (д, J = 7,9 Гц, 4H), 4,78 (д, J = 7,9 Гц, 4H), 4,21 (с, 4H), 4,06 (с, 6H), 2,08 (с, 6H); МС-НР: 805,2 ([M+Na]<sup>+</sup>).

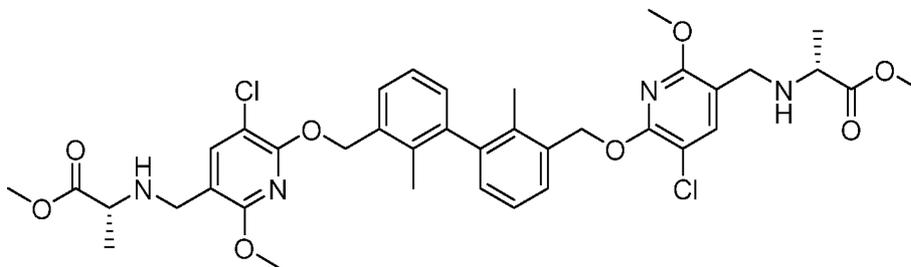
15 **Пример 88: (2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(N-метилпропанамида) (или (2R,2'R)-2,2'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(N-метилпропанамида))**



20 (2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(N-метилпропанамида) синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя (S)-2-амино-N-метилпропанамида гидрохлорид (15 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (17 экв.) вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,77 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,08 (д, J = 3,4 Гц, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,82 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 2,76 (с, 6H), 2,09 (с, 6H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 6H); МС-НР: 753,3.

**Пример 89:** Диметил-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))(2R,2'R)-дипропионат (или (2R,2'R)-Диметил-2,2'-(((6,6'-  
 (((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионат)

5

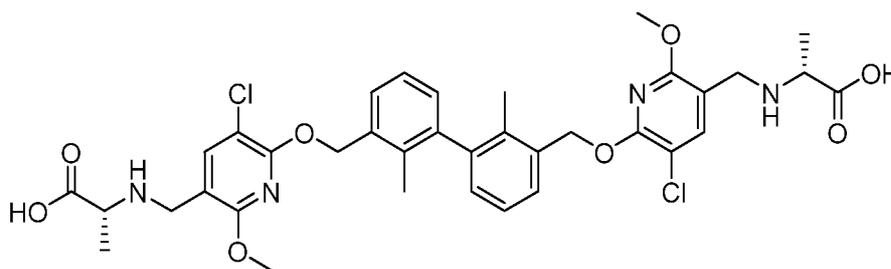


Диметил-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))(2R,2'R)-дипропионат  
 синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования,  
 используя метил-D-аланината гидрохлорид (12,5 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (20 экв.)  
 вместо (*S*)-3-аминобутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,80 (с, 2H), 7,47 (дд, J =  
 7,5, 1,3 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,10 - 7,04 (м, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,18 (с, 4H), 4,14 (к, J = 7,2  
 Гц, 2H), 4,05 (с, 6H), 3,84 (с, 6H), 2,09 (с, 6H), 1,58 (д, J = 7,2 Гц, 6H); МС-НР: 755,3.

10

15

**Пример 90:** (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионовая кислота (или (2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-  
 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионовая кислота)



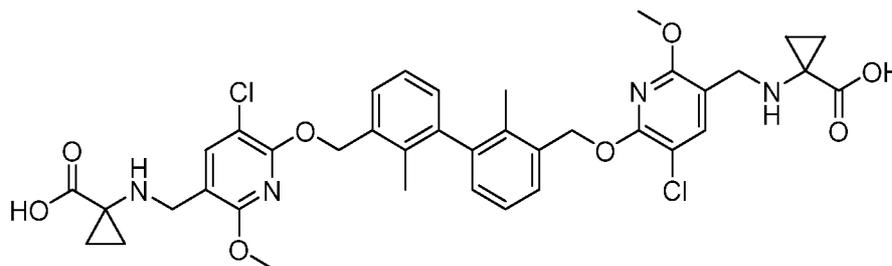
20

Водный раствор гидроксида натрия (1 М, 0,55 мл) через шприц добавляли к  
 перемешанному раствору диметил-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))(2R,2'R)-дипропионата (17 мг, 0,023 ммоль) в  
 диметилсульфоксиде при комнатной температуре. Через 120 минут добавляли трифторуксусную  
 кислоту (0,2 мл). Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1%  
 трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-  
 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-

25

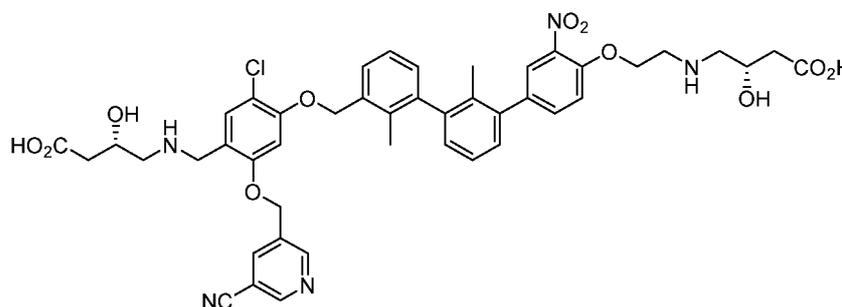
диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионовой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,80 (с, 2H), 7,47 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,24 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,15 (с, 4H), 4,04 (с, 6H), 3,88 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,56 (д,  $J = 7,2$  Гц, 6H); МС-НР: 727,1.

**Пример 91:** 1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопропан-1-карбоновая кислота) (или 1,1'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопропан-1-карбоновая кислота))



1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопропан-1-карбоновую кислоту) синтезировали так, как описано в примере 89, используя метил-1-аминоциклопропан-1-карбоксилат (12,5 экв.) вместо метил-D-аланината гидрохлорида (12,5 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (20 экв.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,80 (с, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,06 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,32 (с, 4H), 4,04 (с, 6H), 2,07 (с, 6H), 1,62 - 1,45 (м, 4H), 1,38 - 1,27 (м, 4H); МС-НР: 749,3 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

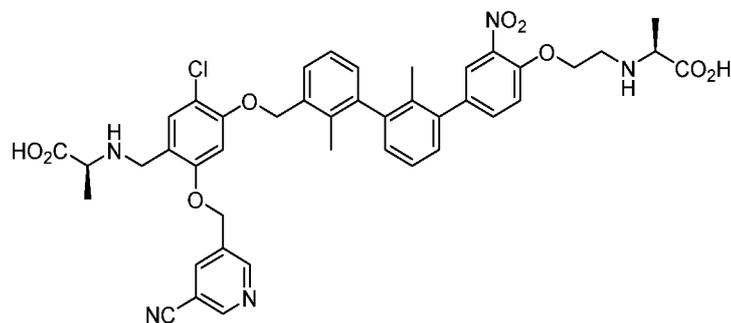
**Пример 92:** (S)-4-((4-((4''-(2-((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-нитро-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-циано-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота



(S)-4-((4-((4''-(2-((S)-3-Карбоксит-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-нитро-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-циано-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3''-нитро-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрил вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-

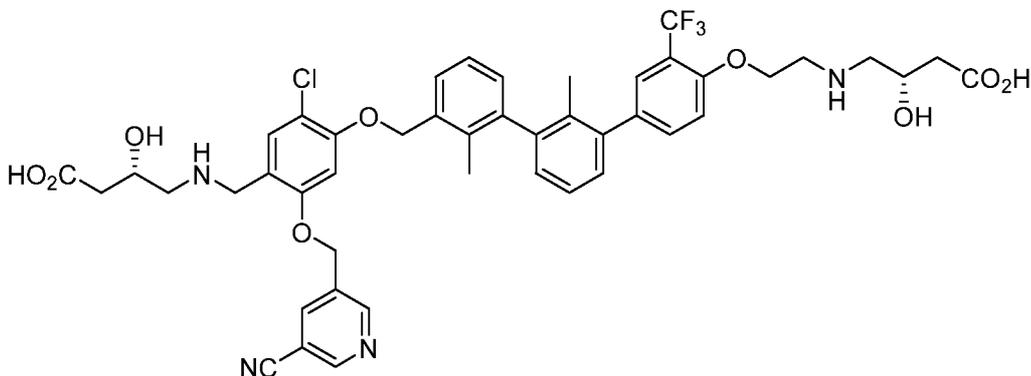
метоксиникотинальдегида) и используя (S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,88 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 7,19 - 7,12 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,55 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,38 - 4,30 (м, 1H), 4,26 - 4,18 (м, 3H), 3,60 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,53 - 3,36 (м, 1H), 3,20 (ддд, J = 12,6, 6,5, 3,4 Гц, 2H), 3,06 - 2,92 (м, 1H), 2,59 (дд, J = 6,2, 2,4 Гц, 2H), 2,55 - 2,49 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,91 (с, 3H); МС-НР: 868,3.

**Пример 93: (4-((4''-(2-(((S)-1-карбоксиил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-нитро-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)-L-аланин**



(4-((4''-(2-(((S)-1-Карбоксиил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-нитро-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)-L-аланин синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3''-нитро-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и используя L-аланин вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,97 (с, 1H), 8,92 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,70 - 7,63 (м, 1H), 7,51 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 - 7,21 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,54 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,36 - 4,15 (м, 3H), 4,01 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,62 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,92 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 1,65 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,54 (д, J = 7,2 Гц, 3H); МС-НР: 808,3.

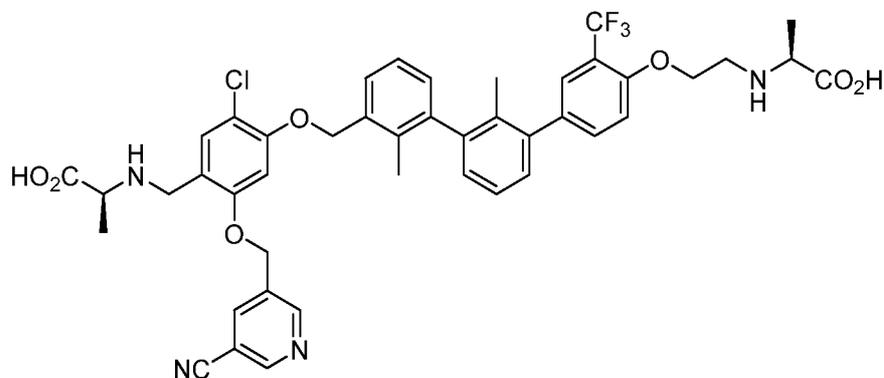
**Пример 94: (S)-4-((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-(трифторметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5 (S)-4-((4''-(2-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-(трифторметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3''-(трифторметил)-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и используя (S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,61 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 - 7,44 (м, 3H), 7,41 - 7,06 (м, 6H), 5,37 (с, 2H), 5,33 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 4,49 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 10 4,37 - 4,27 (м, 1H), 4,26 - 4,17 (м, 3H), 3,60 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,44 - 3,37 (м, 1H), 3,29 - 3,14 (м, 2H), 15 3,05 - 2,89 (м, 1H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (с, 3H); МС-НР: 891,2.

**Пример 95: (4-((4''-(2-(((S)-1-карбоксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-(трифторметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)-L-аланин**

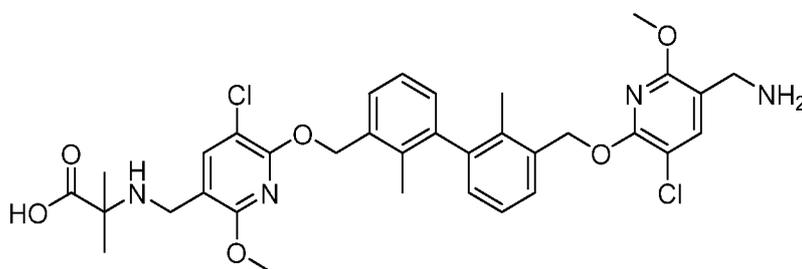
20



(4-((4''-(2-(((S)-1-Карбоксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-(трифторметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)-L-аланин

синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3''-(трифторметил)-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и используя L-аланин  
5 вместо (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,97 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 - 7,06 (м, 6H), 5,37 (с, 2H), 5,33 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 4,49 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,38 - 4,16 (м, 3H), 4,01 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 3,62 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,65 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,55 (д, J = 6,2 Гц, 3H); МС-НР: 831,3.

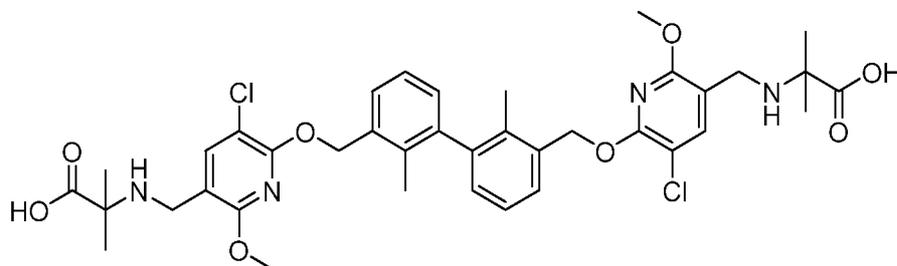
10 **Пример 96: 2-(((6-((3'-(((5-(аминометил)-3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропановая кислота**



Триметилсилилтрифторметансульфонат (0,037 мл, 0,21 ммоль) через шприц добавляли к  
15 перемешанной смеси 2-амино-2-метилпропановой кислоты (18,6 мг, 0,181 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,052 мл, 0,30 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,0 мл) при комнатной температуре. Через 50 минут добавляли 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (7,0 мг, 0,012 ммоль) и нагревали полученную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 30 секунд, и  
20 оставляли остывать до комнатной температуры. Через 10 минут последовательно добавляли уксусную кислоту (0,15 мл), цианоборгидрид натрия (6,81 мг, 0,108 ммоль) и триацетоксидборгидрид натрия (23,0 мг, 0,108 ммоль). Через 90 минут добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл). Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением  
25 2-(((6-((3'-(((5-(аминометил)-3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,84 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,53 - 7,43 (м, 2H), 7,28 - 7,22 (м, 2H), 7,11 - 7,04 (м, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,21 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,65 (с, 6H); МС-НР: 755,3.

Пример 97: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-метилпропановая кислота) (или 2,2'-((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-метилпропановая кислота))

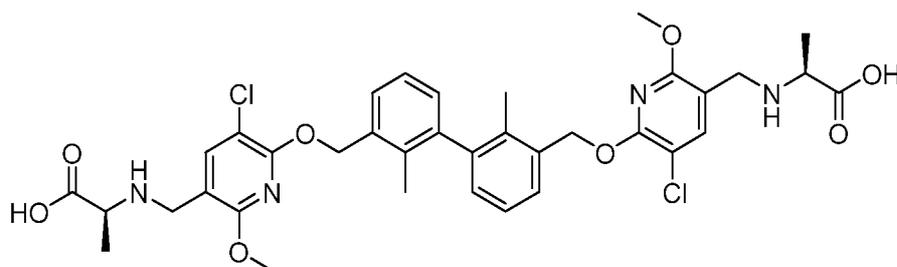
5



2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-метилпропановую кислоту)

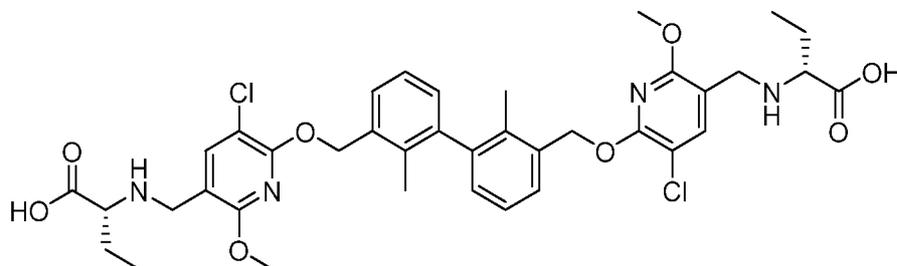
10 синтезировали так, как описано в примере 89, используя метил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид вместо метил-D-аланината гидрохлорида. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,82 (с, 2H), 7,46 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 4,04 (с, 6H), 2,08 (с, 6H), 1,60 (с, 12H); МС-НР: 755,2.

15 **Пример 98: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионовая кислота (или (2S,2'S)-2,2'-((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионовая кислота)**



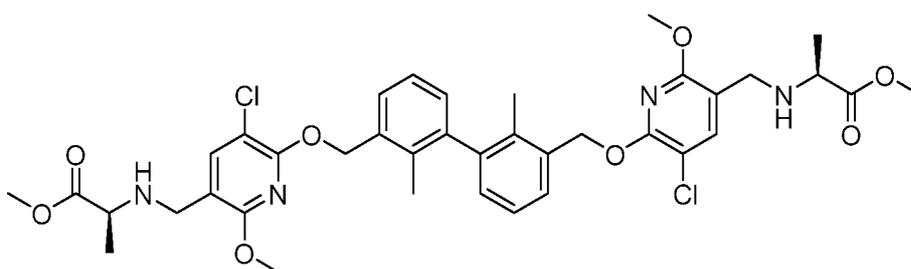
20 (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионовую кислоту синтезировали так, как описано в примере 89, используя метил-L-аланината гидрохлорид вместо метил-D-аланината гидрохлорида. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,80 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,15 (с, 4H), 4,04 (с, 6H), 3,86 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,55 (д, J = 7,2 Гц, 6H); МС-НР: 727,0.

**Пример 99: (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил))димасляная кислота (или (2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-  
 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил))димасляная кислота)**



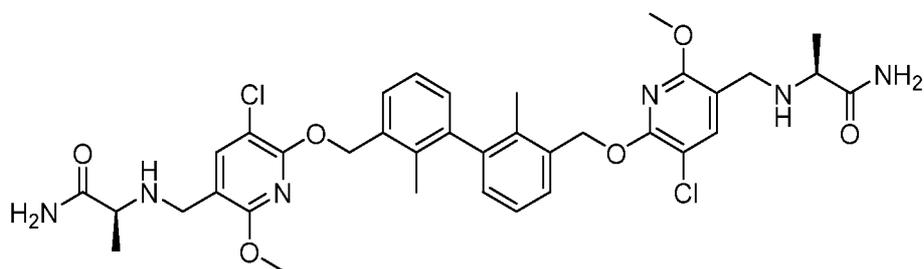
(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил))димасляная кислота  
 синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования,  
 используя (R)-2-аминобутановую кислоту вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой  
 кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц,  
 2H), 7,07 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,14 (д, J = 1,5 Гц, 4H), 4,04 (с, 6H), 3,72 (т, J = 5,8 Гц, 2H),  
 2,08 (с, 6H), 2,06 - 1,83 (м, 4H), 1,03 (т, J = 7,5 Гц, 6H); МС-НР: 755,2.

**Пример 100: Диметил-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил))(2S,2'S)-дипропионат (или (2S,2'S)-диметил-2,2'-(((6,6'-  
 (((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил))дипропионат)**



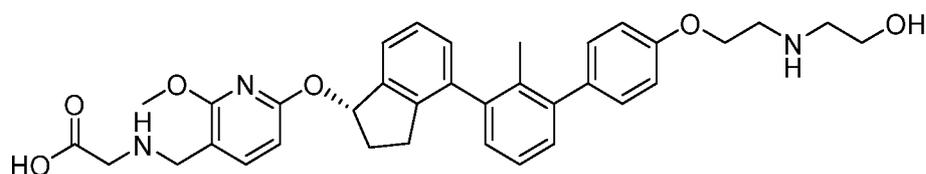
Диметил-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил))(2S,2'S)-дипропионат  
 синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования,  
 используя метил-L-аланината гидрохлорид вместо метил-D-аланината гидрохлорида. <sup>1</sup>H ЯМР (400  
 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,77 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,6 Гц,  
 2H), 5,59 (с, 4H), 4,12 - 3,97 (м, 6H), 4,08 (с, 4H), 4,04 (с, 6H), 3,80 (с, 6H), 2,09 (с, 6H), 1,53 (д, J =  
 7,1 Гц, 6H); МС-НР: 755,2.

**Пример 101: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандирил)дипропанами́д**



5 (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандирил)дипропанами́д синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя (S)-2-аминопропанами́да гидрохлорид (15 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (17 экв.) вместо (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,76 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,04 (с, 10H), 3,83 - 3,73 (м, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 6H); МС-НР: 725,3.

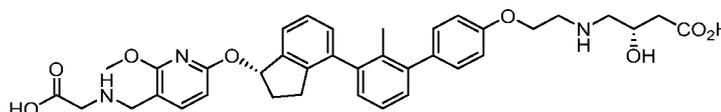
**Пример 102: (S)-((6-((4-(4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)глицин**



15 Тетрафторборат лития (38,4 мг, 0,410 ммоль) добавляли к перемешанному раствору *трет*-бутил-(S)-((6-((4-(4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)глицината (28 мг, 0,041 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) и воде (0,1 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 60 °С. Через 65 минут реакционную смесь нагревали до 79 °С. Через 75 минут реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры. Последовательно добавляли диметилсульфоксид (0,5 мл), этаноламин (0,025 мл, 0,41 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,071 мл, 0,41 ммоль) и уксусную кислоту (0,15 мл). Через 15 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (212 мг, 0,41 ммоль). Через 30 минут добавляли трифторуксусную кислоту (0,1 мл). Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с  
20 до получения *трет*-бутил-(S)-((6-((4-(4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)глицината, который сразу растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 0,5 мл). Через 30 минут добавляли трифторуксусную кислоту (0,1 мл). Полученную смесь очищали обращенно-фазовой

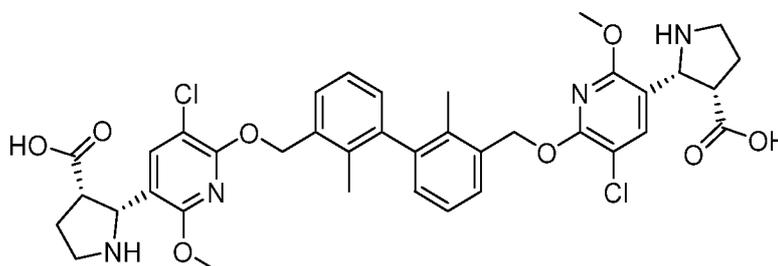
препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением (S)-((6-((4-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)глицина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,67 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,21 (м, 5H), 7,21 - 7,01 (м, 5H), 6,59 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,91 - 3,79 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,53 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,26 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,00 - 2,53 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,21 - 2,07 (м, 1H); МС-НР: 620,2 ([M+Na]<sup>+</sup>).

**Пример 103: (S)-4-((2-((3'-((S)-1-((5-(((карбоксиметил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**

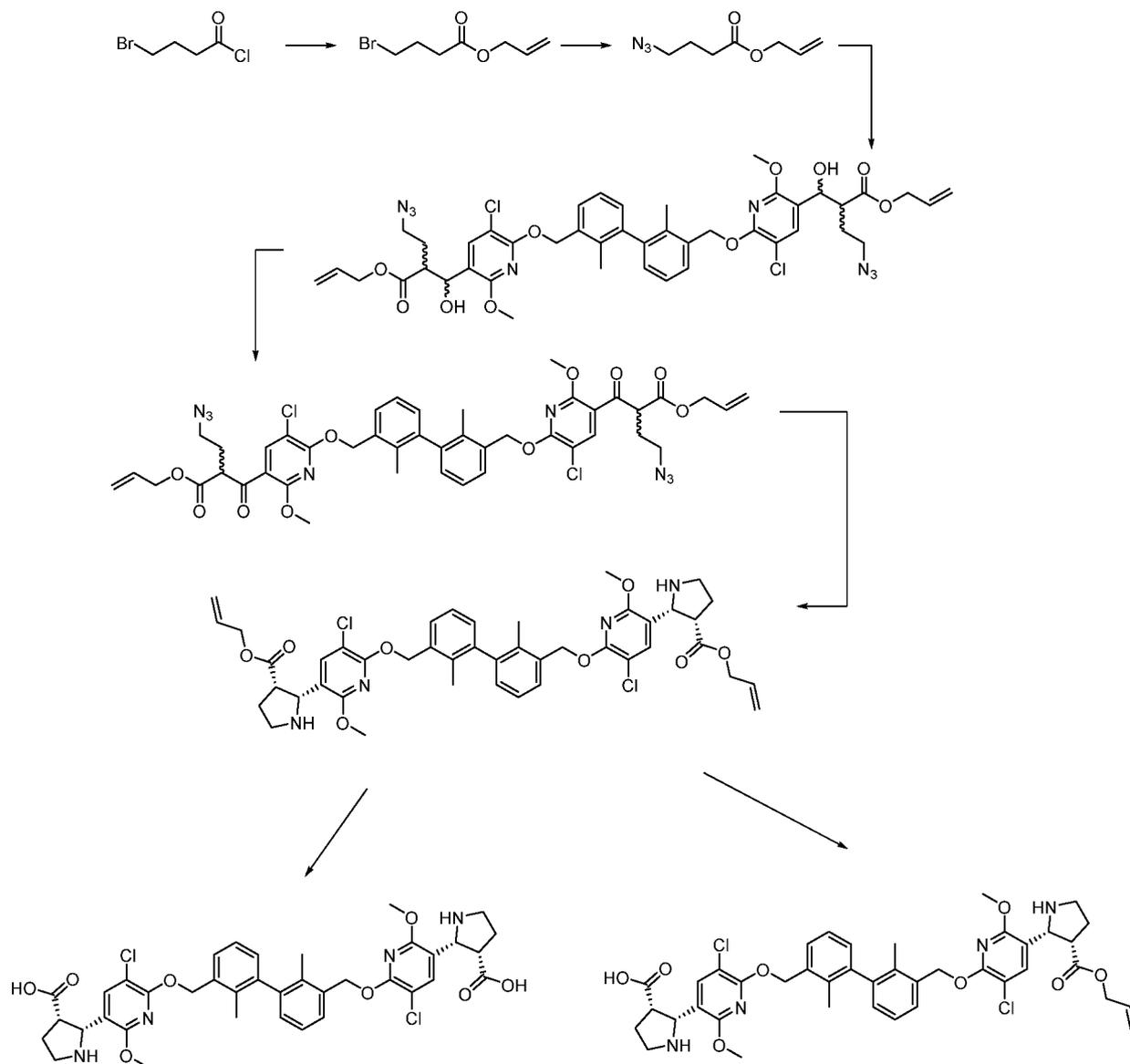


(S)-4-((2-((3'-((S)-1-((5-(((Карбоксиметил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали способом, подобным примеру 102, используя (S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту вместо этаноламина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 7,36 - 6,96 (м, 9H), 6,59 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,31 (м, 3H), 4,22 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 3,57 - 3,51 (м, 2H), 3,39 - 3,29 (м, 1H), 3,20 - 3,02 (м, 1H), 3,02 - 2,42 (м, 8H), 2,25 - 2,06 (м, 1H); МС-НР: 656,2.

**Пример 104: (2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3'-диил))бис(пирролидин-3-карбоновая кислота) (или (2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3'-диил))бис(пирролидин-3-карбоновая кислота))**



**Пример 105: (2R,3S)-2-(6-((3'-(((5-((2R,3S)-3-((аллилокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота**



5 Стадия 1: 4-Бромбутаноилхлорид (2,00 мл, 17,3 ммоль) через шприц добавляли к перемешанной смеси аллилового спирта (2,94 мл, 43,2 ммоль) и 2,6-лутидина (3,02 мл, 25,9 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) при 0 °С и оставляли полученную смесь нагреваться до комнатной температуры. Через 90 минут добавляли диэтиловый эфир (250 мл) и последовательно промывали органический слой водным раствором хлороводорода (2 × 150 мл), насыщенным

10 водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением аллил-4-бромбутаноата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

15 Стадия 2: Перемешанную смесь аллил-4-бромбутаноата (3,58 г, 17,3 ммоль) и азида натрия (1,69 г, 25,9 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) нагревали до 65 °С. Через 20 часов

реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и добавляли диэтиловый эфир (600 мл). Органический слой промывали водой (2 × 500 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0 – 5% этилацетата в гексанах) с получением аллил-4-азидобутаноата.

Стадия 3: Аллил-4-азидобутаноат (0,086 мл, 0,516 ммоль) через шприц по каплям, в течение 2 минут добавляли к раствору диизопропиламида лития (2,0 М в смеси тетрагидрофуран/гептан/этилбензол, 0,318 мл, 0,64 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) при –78 °С. Через 40 минут добавляли раствор 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) (100 мг, 0,172 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл). Через 40 минут добавляли смесь уксусной кислоты (0,5 мл) и тетрагидрофурана (1,0 мл) и оставляли полученную смесь нагреваться до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (60 мл) и последовательно промывали органический слой насыщенным водным раствором хлорида аммония (40 мл) и 1:1 смесью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0 – 50% этилацетата в гексанах) с получением диаллил-2,2'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(гидроксиметилен))бис(4-азидобутаноата).

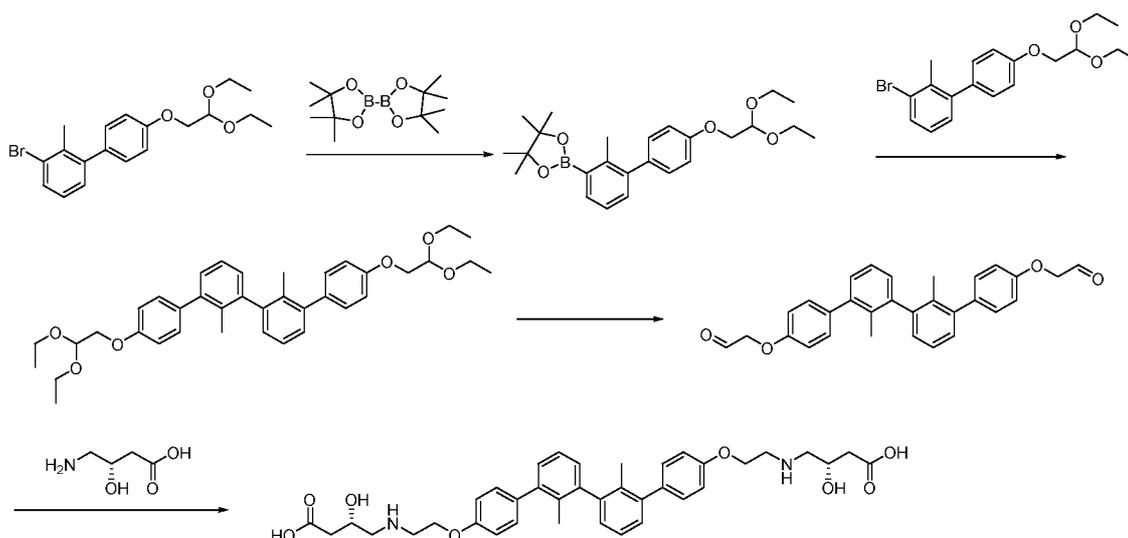
Стадия 4: Периодинан Десс-Мартина (219 мг, 0,516 ммоль) добавляли к перемешанному раствору диаллил-2,2'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(гидроксиметилен))бис(4-азидобутаноата) (158 мг, 0,172 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) при комнатной температуре. Через 150 минут последовательно добавляли водный раствор тиосульфата натрия (1 М, 1 мл), насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетат (60 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0 – 50% этилацетата в гексанах) с получением диаллил-2,2'-(6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотиноил))бис(4-азидобутаноата).

Стадия 5: Трифенилфосфин (99,2 мг, 0,378 ммоль) добавляли к перемешанному раствору диаллил-2,2'-(6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотиноил))бис(4-азидобутаноата) (158 мг, 0,172 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) и воде (0,015 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 65 °С. Через 50 минут реакционную смесь охлаждали до 0 °С в течение 5 минут. Последовательно добавляли ацетонитрил (6,0 мл) и уксусную кислоту (0,4 мл). Через 5 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (365 мг, 1,72 ммоль) и оставляли полученную смесь медленно

нагреваться до комнатной температуры в течение 14 часов. Добавляли этилацетат (80 мл) и последовательно промывали органический слой смесью воды и насыщенного водного раствора карбоната натрия (5:1 об.:об., 60 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0 – 100% этилацетата в гексанах, затем 0 – 10% метанола в дихлорметане) с получением диаллил-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))(2R,2'R,3S,3'S)-бис(пирролидин-3-карбоксилата) в виде смеси стереоизомеров, в которых относительная стереохимия вицинальных заместителей во всех пирролидиновых кольцах была *цис*.

Стадия 6: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (20 мг, 0,017 ммоль) добавляли к перемешанной смеси диаллил-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))(2R,2'R,3S,3'S)-бис(пирролидин-3-карбоксилата) (смесь стереоизомеров, в которых относительная стереохимия вицинальных заместителей во всех пирролидиновых кольцах представляет собой *цис*, 143 мг, 0,172 ммоль), трифенилфосфина (9,0 мг, 0,034 ммоль) и пирролидина (0,287 мл, 3,44 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) при 0 °С. Через 24 минуты реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 136 минут добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (60 мг, 0,051 ммоль). Через 45 минут добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (60 мг, 0,051 ммоль) Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Последовательно добавляли *N,N*-диметилформамид (1,0 мл), воду (0,2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и очищали полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением (2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(пирролидин-3-карбоновой кислоты) в виде смеси стереоизомеров, в которых относительная стереохимия вицинальных заместителей во всех пирролидиновых кольцах была *цис* (<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,77 (с, Н), 7,46 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,57 (с, 4H), 4,93 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 4,03 (с, 6H), 3,68 (дт, J = 11,6, 7,8 Гц, 2H), 3,63 - 3,55 (м, 2H), 3,55 - 3,43 (м, 2H), 2,46 (к, J = 7,8 Гц, 4H), 2,08 (с, 6H); MS-HP: 751,2), и (2R,3S)-2-(6-(((3'-(((5-((2R,3S)-3-((аллилокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты) в виде смеси стереоизомеров, в которых относительная стереохимия вицинальных заместителей во всех пирролидиновых кольцах была *цис*. (<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,76 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 7,72 - 6,89 (м, 6H), 6,26 - 6,15 (м, 1H), 5,68 - 5,53 (м, 6H), 4,93 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 4,05 - 3,97 (м, 7H), 3,80 - 3,38 (м, 6H), 2,54 - 2,40 (м, 2H), 2,09 (с, 6H); MS-HP: 791,2).

**Пример 106: (3S,3'S)-4,4'-(((2',2''-диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4,4'''-диил)бис(окси))бис(этан-2,1-диил)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота)**



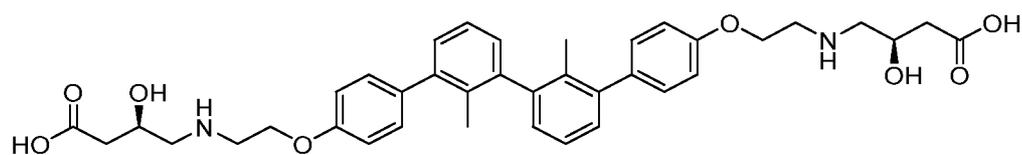
3-Бром-4'-(2,2-диэтоксиэтоксид)-2-метил-1,1'-бифенил (50 мг, 0,132 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл), обрабатывали бис(пинаколато)дигбором (54 мг, 0,211 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-ДХМ (9,6 мг, 0,013 ммоль) и ацетатом калия (38,8 мг, 0,395 ммоль). Смесь продували аргоном и затем нагревали при 85 °С в течение 1,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой концентрировали и очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением 2-(4'-(2,2-диэтоксиэтоксид)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

3-Бром-4'-(2,2-диэтоксиэтоксид)-2-метил-1,1'-бифенил (30 мг, 0,079 ммоль) и 2-(4'-(2,2-диэтоксиэтоксид)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (33 мг, 0,079 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане и H<sub>2</sub>O (1,8 мл, 5:1), добавляли карбонат калия (55 мг, 0,395 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (18 мг, 0,015 ммоль). Смесь продували аргоном и затем нагревали при 85 °С. Через 1 час смесь оставляли остывать до комнатной температуры. К смеси добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением 4,4'''-бис-(2,2-диэтоксиэтоксид)-2',2''-диметил-1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенила.

4,4'''-Бис-(2,2-диэтоксиэтоксид)-2',2''-диметил-1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил (21 мг, 0,035 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,8 мл). К смеси по каплям добавляли 37% хлористоводородную кислоту (0,2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 2,2'-((2',2''-диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4,4'''-диил)бис(окси))диацетальдегида в виде неочищенного вещества.

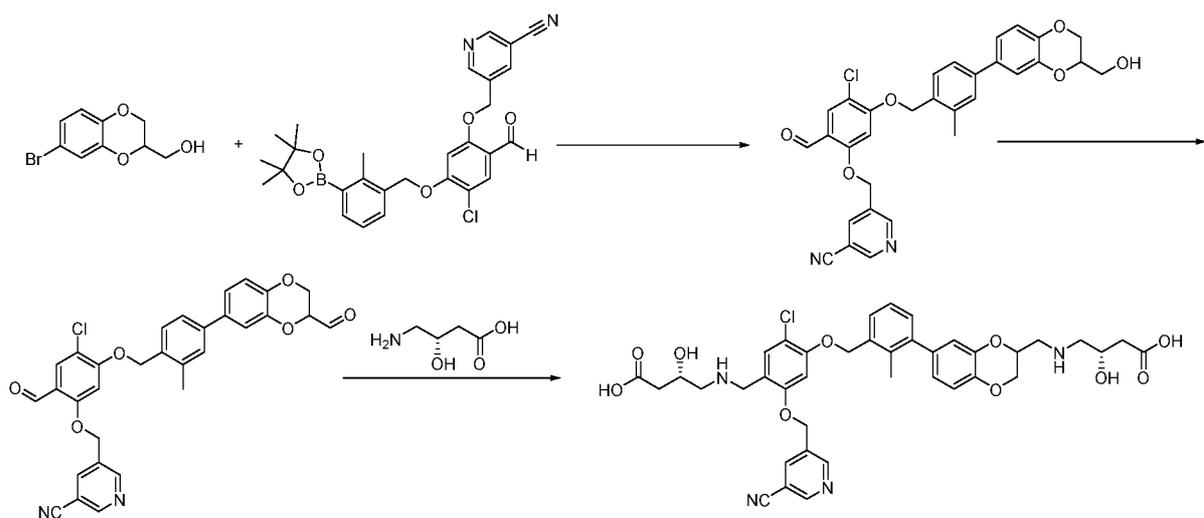
(3S,3'S)-4,4'-((((2',2''-Диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4,4'''-диил)бис(окси))бис(этан-2,1-диил)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановую кислоту) синтезировали из 2,2'-((2',2''-диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4,4'''-диил)бис(окси))диацетальдегида и (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, используя способ G восстановительного аминирования, в виде бис-ТФК соли. МС ( $m/z$ ) 657,402 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,39 - 7,22 (м, 6H), 7,17 (дд, J = 7,3, 1,4 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 8,6 Гц, 4H), 5,60 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,29 (т, J = 5,2 Гц, 4H), 4,20 (с, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,99 (с, 2H), 2,45 - 2,23 (м, 4H), 1,90 (с, 6H).

**Пример 107: (3R,3'R)-4,4'-((((2',2''-диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4,4'''-диил)бис(окси))бис(этан-2,1-диил)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота)**



(3R,3'R)-4,4'-((((2',2''-Диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4,4'''-диил)бис(окси))бис(этан-2,1-диил)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановую кислоту) синтезировали из 2,2'-((2',2''-диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4,4'''-диил)бис(окси))диацетальдегида и (R)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, используя способ G восстановительного аминирования, в виде бис-ТФК соли. МС ( $m/z$ ) 657,329 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,38 - 7,23 (м, 6H), 7,17 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 8,6 Гц, 4H), 5,60 (с, 2H), 4,29 (с, 4H), 4,19 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,99 (с, 2H), 2,45 - 2,24 (м, 4H), 1,90 (с, 6H).

**Пример 108: (3S)-4-(((4-((3-(3-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



(7-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метанол (синтезированный способом, описанным в публикации *European Journal of Medicinal Chemistry* 120 (2016) 227e243) (100 мг, 0,408 ммоль) и 2-(4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

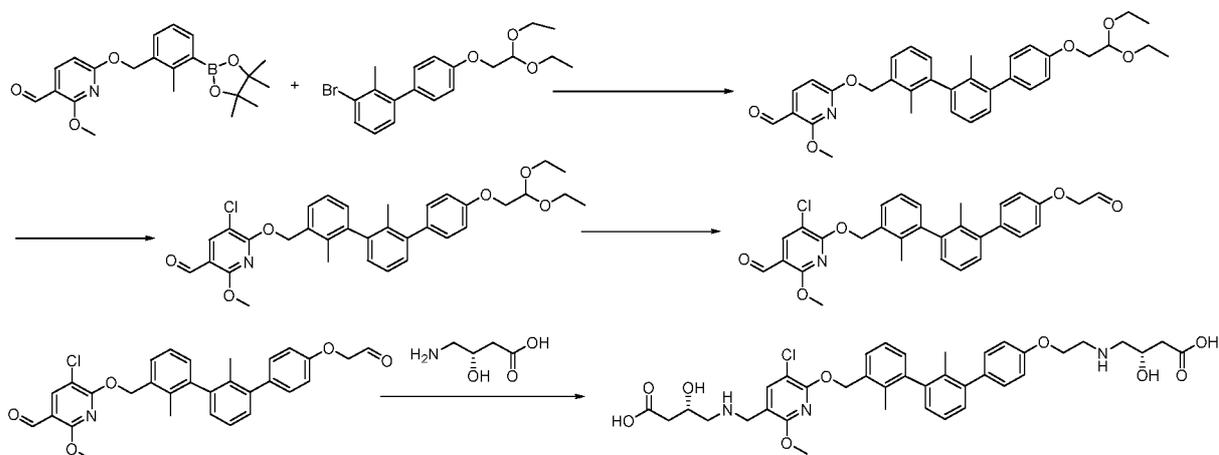
диоксаборолан (275 мг, 0,53 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане и H<sub>2</sub>O (4,8 мл, 5:1), добавляли карбонат калия (282 мг, 2,04 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (94 мг, 0,082 ммоль). Смесь продували аргоном и затем нагревали при 85 °С. Через 1,5 часа смесь оставляли остывать до комнатной температуры. К смеси добавляли EtOAc и воду. Органический слой

5 концентрировали и очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((4-(3-(гидрокси метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилбензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрила.

5-((4-Хлор-2-формил-5-((4-(3-(гидрокси метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилбензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрил (140 мг, 251 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли периодинан Десс-Мартина (213 мг, 503 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 40 минут и затем фильтровали через короткий слой целита. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((4-(3-формил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилбензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрила в виде неочищенного вещества.

(3S)-4-((4-((3-(3-(((S)-3-Карбокси-2-гидрокси пропил)амино)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-((5-циано пиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси бутановую кислоту синтезировали из 5-((4-хлор-2-формил-5-((4-(3-формил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилбензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрила (который использовали в неочищенном виде) и (S)-4-амино-3-гидрокси бутановой кислоты, используя способ G восстановительного аминирования, в виде бис-ТФК соли. MS (*m/z*) 761,068 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (дд, J = 6,0, 2,1 Гц, 2H), 8,81 (с, 2H), 8,56 (с, 2H), 8,45 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,90 - 6,69 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,68- 4,38 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 4,13-4,02 (м, 6H), 3,12-2,72 (м, 6H), 2,45 - 2,31 (м, 4H), 2,23 (с, 3H).

**Пример 109: (S)-4-(((6-((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5            3-Бром-4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-1,1'-бифенил (70 мг, 0,185 ммоль) и 2-метокси-6-  
 ((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)никотинальдегид (99 мг,  
 0,258 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане и H<sub>2</sub>O (2,4 мл, 5:1), добавляли карбонат калия (138  
 мг, 0,923 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (43 мг, 0,037 ммоль). Смесь продували  
 10            аргонном и затем нагревали при 85 °С. Через 1 час смесь оставляли остывать до комнатной  
 температуры. К смеси добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали и очищали  
 остаток хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtOAc в качестве элюента, с  
 получением 6-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-  
 метоксиникотинальдегида.

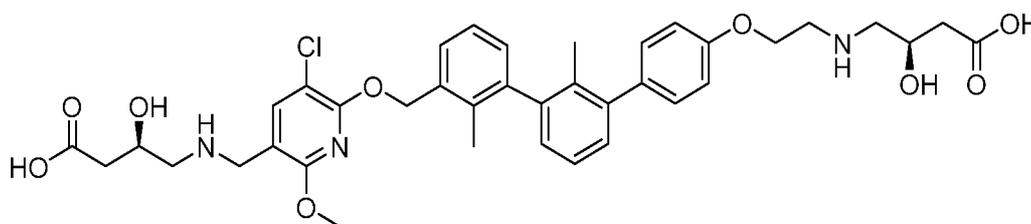
15            6-((4''-(2,2-Диэтоксиэтокси)-2, 2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-  
 метоксиникотинальдегид (41 мг, 0,074 ммоль) растворяли в смеси ДМФА/хлороформ (2 мл, 1:1),  
 одной порцией добавляли Palau'Chlor (29 мг, 0,139 ммоль). По каплям добавляли 4 н. HCl в 1,4-  
 диоксане (0,031 мл, 0,124 ммоль). Полное превращение наблюдали через 30 минут  
 перемешивания при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали  
 20            насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой выпаривали при пониженном  
 давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtOAc в  
 качестве элюента, с получением 5-хлор-6-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2, 2'-диметил-[1,1':3',1''-  
 терфенил]-3-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегида.

25            5-Хлор-6-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-  
 метоксиникотинальдегид (35 мг, 0,059 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл). К смеси по  
 каплям добавляли 37% хлористоводородную кислоту (0,2 мл). После перемешивания при  
 комнатной температуре в течение 2 часов реакцию гасили добавлением насыщенного водного  
 раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом  
 натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 5-хлор-6-((2,2'-диметил-4''-(2-

оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегида в виде неочищенного вещества.

(S)-4-(((6-((4''-(2-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали из 5-хлор-6-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегида (неочищенного) и (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, используя способ G восстановительного аминирования, в виде бис-ТФК соли. МС (*m/z*) 722,115 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,38 - 6,97 (м, 9H), 5,59 (с, 2H), 4,43 - 4,21 (м, 4H), 4,16 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,58 - 3,47 (м, 2H), 3,35 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 1H), 3,24 - 3,09 (м, 2H), 3,00 (дд, J = 12,8, 9,8 Гц, 1H), 2,56 (дд, J = 16,1, 6,3 Гц, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

**Пример 110: (R)-4-(((6-((4''-(2-(((R)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



(R)-4-(((6-((4''-(2-(((R)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали из 5-хлор-6-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегида (неочищенного) и (R)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, используя способ G восстановительного аминирования, в виде бис-ТФК соли. МС (*m/z*) 722,066 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,36 - 6,96 (м, 9H), 5,59 (с, 2H), 4,44 - 4,22 (м, 4H), 4,16 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,54 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,35 (дд, J = 12,7, 3,0 Гц, 1H), 3,26 - 3,05 (м, 2H), 3,00 (дд, J = 12,8, 9,8 Гц, 1H), 2,56 (дд, J = 16,2, 6,3 Гц, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

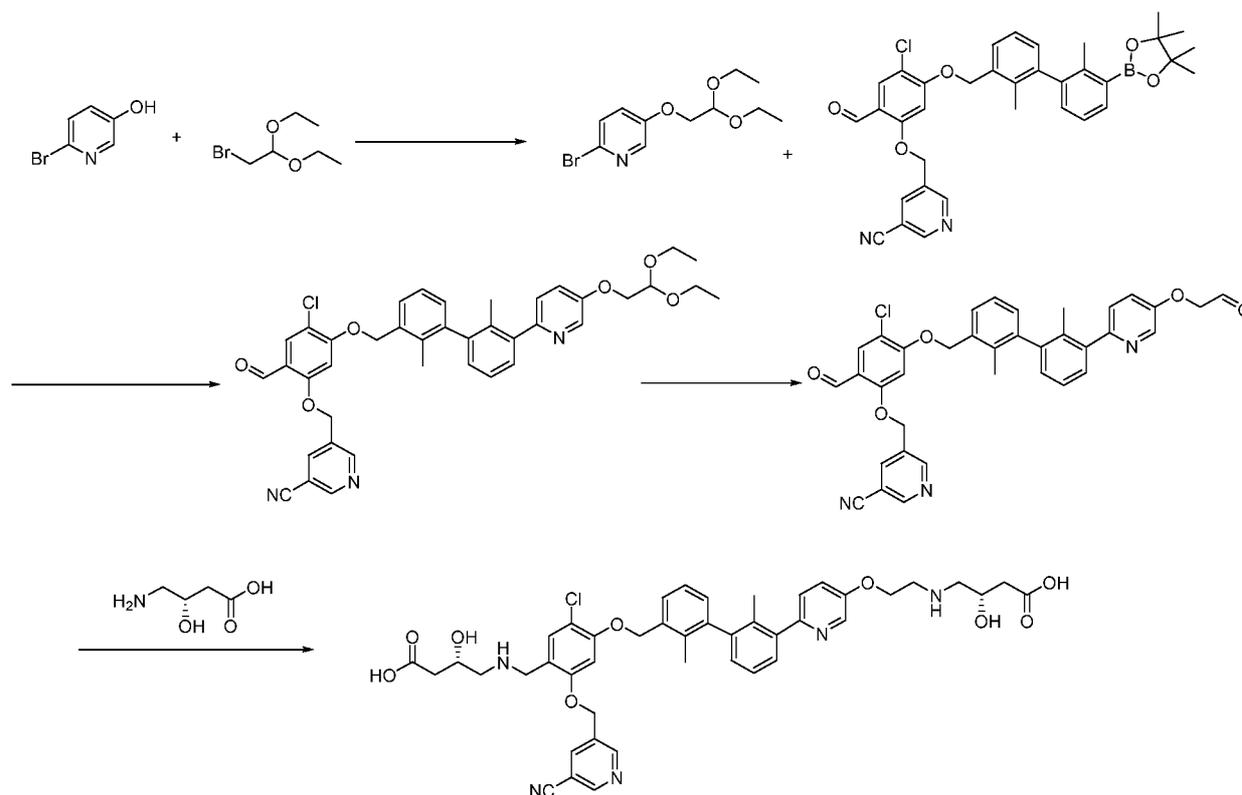
**Пример 111: (S)-4-(((4-((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2''-фтор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота (или (S)-4-(((4-((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2''-фтор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота)**



сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 5-((4-хлор-5-((2"-фтор-2,2'-диметил-4"--(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила в виде неочищенного вещества.

(S)-4-((4-((4"--(2-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2"-фтор-2,2'-диметил-  
5 [1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-  
гидроксибутановую кислоту синтезировали из 5-((4-хлор-5-((2"-фтор-2,2'-диметил-4"--(2-  
оксоэтокси)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила  
(неочищенного) и (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, используя методику G  
восстановительного аминирования, в виде бис-ТФК соли. МС ( $m/z$ ) 841,044 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400  
10 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (дд, J = 12,0, 2,1 Гц, 2H), 8,37 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (д, J =  
7,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,02 (м, 7H), 6,99 - 6,80 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,36 (т, J = 5,0 Гц, 3H),  
4,23 (с, 3H), 3,54 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,41 - 3,32 (м, 1H), 3,26 - 3,07 (м, 2H), 2,97 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц,  
1H), 2,58 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,56 - 2,46 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,81 (д, J = 1,2 Гц, 3H).

**Пример 112: (S)-4-((4-((3'-(5-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)пиридин-2-  
15 ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-  
ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



6-Бромпиридин-3-ол (200 мг, 1,15 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), добавляли 2-бром-1,  
1-диэтоксиэтан (566 мг, 2,87 ммоль) и затем добавляли карбонат цезия (1,87 г, 5,75 ммоль). Смесь  
20 нагревали до 85 °С. Чистое полное превращение наблюдали через 1 час. К смеси добавляли EtOAc  
и воду и выпаривали органический слой при пониженном давлении. Остаток очищали

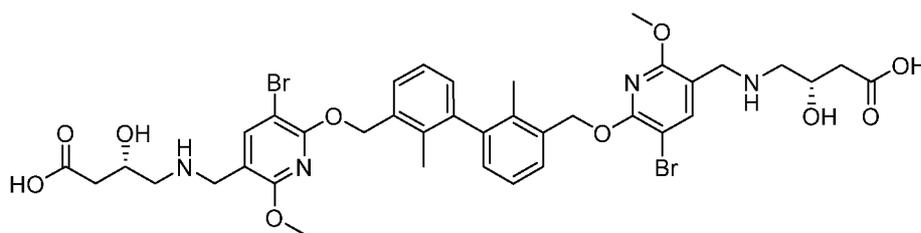
хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением 2-бром-5-(2,2-диэтоксипиридин).

2-Бром-5-(2,2-диэтоксипиридин (43 мг, 0,148 ммоль) и 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксиметил)никотинонитрил (30 мг, 0,049 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане и H<sub>2</sub>O (1,44 мл, 5:1), добавляли карбонат калия (27 мг, 0,197 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (11 мг, 0,01 ммоль). Смесь продували аргоном и затем нагревали при 85 °С. Через 1 час смесь оставляли остывать до комнатной температуры. К смеси добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали и очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением 5-((4-хлор-5-((3'-(5-(2,2-диэтоксипиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксиметил)никотинонитрила.

5-((4-Хлор-5-((3'-(5-(2,2-диэтоксипиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксиметил)никотинонитрил (15,9 мг, 0,023 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл). К смеси по каплям добавляли 37% хлористоводородную кислоту (0,1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(5-(2-оксоэтокси)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксиметил)никотинонитрила в виде неочищенного вещества.

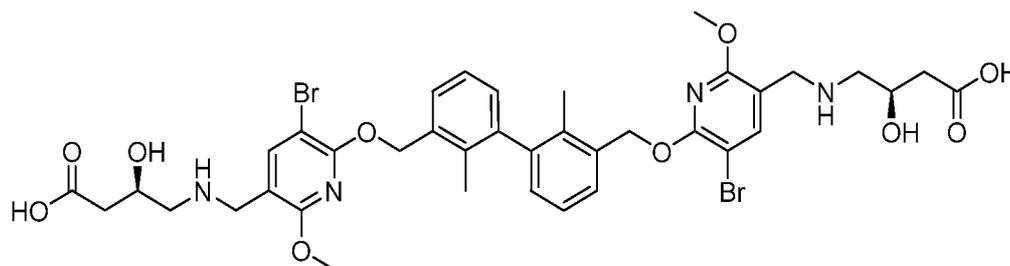
(S)-4-((4-((3'-(5-(2-((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали из 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(5-(2-оксоэтокси)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксиметил)никотинонитрила (неочищенного) и (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, используя методику G восстановительного аминирования, в виде бис-ТФК соли. МС (*m/z*) 824,129 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (дд, J = 13,2, 2,0 Гц, 2H), 8,48 - 8,26 (м, 2H), 7,72 (дд, J = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,42 (м, 2H), 7,42 - 7,31 (м, 2H), 7,27 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,48 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,35 (дп, J = 9,4, 3,2 Гц, 1H), 4,27 - 4,12 (м, 3H), 3,59 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,37 (дд, J = 12,7, 3,0 Гц, 1H), 3,25 - 3,08 (м, 2H), 2,97 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,59 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (дд, J = 6,3, 1,1 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

**Пример 113: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота))**



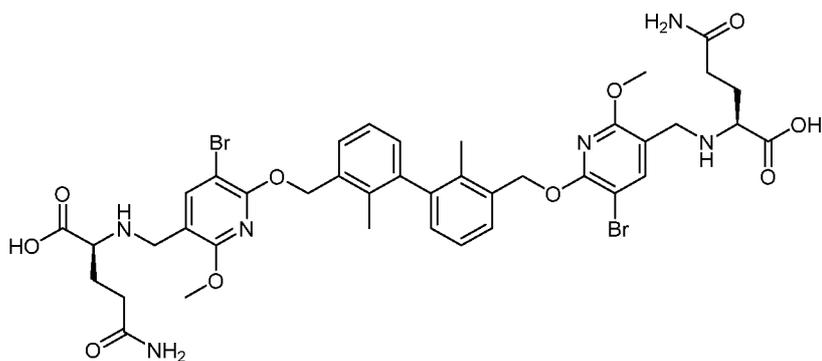
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 25 с использованием методики G восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-*d*)  $\delta$  7,95 (с, 2H), 7,49 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,09 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 5,59 (с, 4H),  
 5 4,38 – 4,23 (м, 2H), 4,16 (с, 4H), 4,07 (с, 6H), 3,21 (дд,  $J = 12,8, 3,1$  Гц, 2H), 3,01 (дд,  $J = 12,8, 9,8$  Гц, 2H), 2,55 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,11 (с, 6H). МС (m/z) 876,890 (M+H)+.

**Пример 114: (3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3R,3'R)-4,4'-  
 10 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота))**



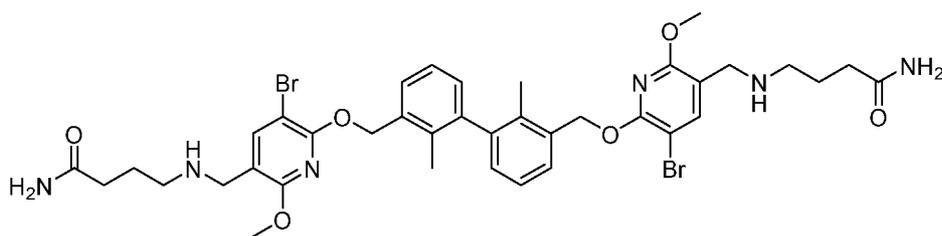
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 25 с использованием методики G восстановительного аминирования, используя (3R)-4-амино-3-  
 15 гидроксипентановую кислоту вместо (3S)-4-амино-3-гидроксипентановой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-*d*)  $\delta$  7,94 (с, 2H), 7,48 (дд,  $J = 7,5, 1,3$  Гц, 2H), 7,24 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (дд,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,28 (дтд,  $J = 9,4, 6,3, 3,0$  Гц, 2H), 4,15 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,20 (дд,  $J = 12,8, 3,1$  Гц, 2H), 3,00 (дд,  $J = 12,8, 9,8$  Гц, 2H), 2,54 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). МС (m/z) 876,849 (M+H)+.

**Пример 115: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(5-амино-5-оксопентановая кислота) (или (2S,2'S)-2,2'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(5-амино-5-оксопентановая  
 20 кислота))**



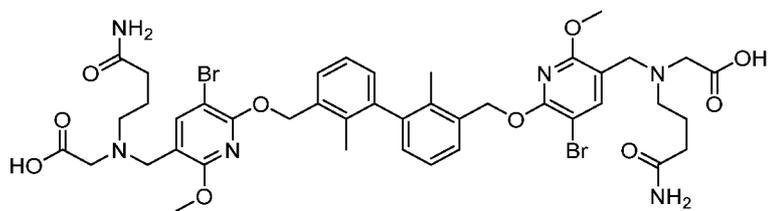
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 25 с использованием общей методики Г восстановительного аминирования, используя L-глутамин вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,92 (с, 2H), 7,52 – 7,42 (м, 2H), 7,23 (к, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,16 (д, *J* = 1,5 Гц, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,93 – 3,87 (м, 2H), 2,63 – 2,50 (м, 4H), 2,31 – 2,04 (м, 10H). МС (m/z) 930,8887 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 116:** 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)дибутанамид (или 4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)дибутанамид)



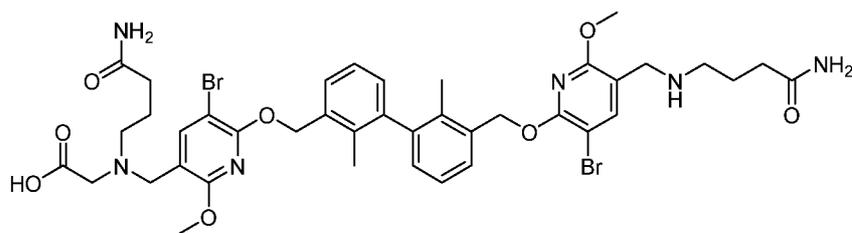
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 25 с использованием общей методики Г восстановительного аминирования, используя гидрохлорид 4-аминобутановой кислоты вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,93 (с, 2H), 7,47 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,11 – 7,04 (м, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,08 (т, *J* = 7,1 Гц, 4H), 2,41 (т, *J* = 6,7 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H), 2,00 – 1,88 (м, 4H). МС (m/z) 842,933 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 117:** 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис((4-амино-4-оксобутил)азандиил)диуксусная кислота (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис((4-амино-4-оксобутил)азандиил)диуксусная кислота)



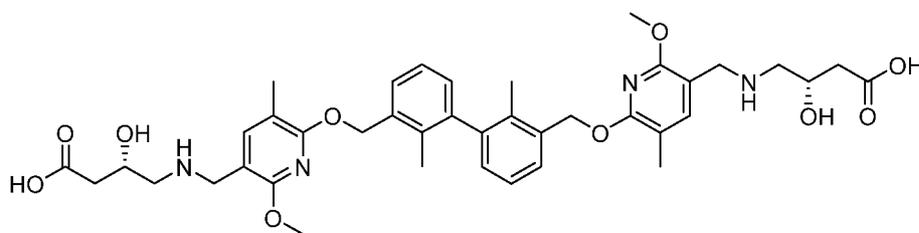
К промежуточному соединению 25 (50 мг, 0,075 ммоль) в метиленхлориде (1,5 мл) добавляли 3 мл раствора этанола, содержащего гидрохлорид 4-аминобутановой кислоты (62 мг, 0,45 ммоль), и гидроксид калия (25 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем добавляли Na(OAc)<sub>3</sub>VH (156 мг, 0,75 ммоль) и AcOH (45 мг, 0,75 ммоль). Мутную реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 1 минуты и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов. Добавляли моногидрат глиоксалевой кислоты (137 мг, 1,5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 0,5 часа, затем добавляли дополнительное количество Na(OAc)<sub>3</sub>VH (156 мг, 0,75 ммоль). Через 1 час реакцию гасили добавлением 1 М HCl до получения прозрачного раствора. Раствор концентрировали *in vacuo*, разбавляли смесью MeCN/H<sub>2</sub>O/ДМФА (1:1:1) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации 9 мг указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,03 (с, 2H), 7,55 – 7,33 (м, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,16 – 7,00 (м, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,39 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,98 (с, 4H), 2,46 (т, *J* = 6,4 Гц, 4H), 2,10 (с, 6H), 2,05 (к, *J* = 6,6 Гц, 4H). MS (m/z) 958,931 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 118:** N-(4-амино-4-оксобутил)-N-(((6-(((3'-(((5-(((4-амино-4-оксобутил)амино)метил)-3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)метил)глицин



6 мг указанного в заголовке соединения выделяли в качестве побочного продукта из примера 117. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,03 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,55 – 7,40 (м, 2H), 7,32 – 7,15 (м, 2H), 7,15 – 7,00 (м, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,38 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 6H), 3,95 (д, *J* = 3,8 Гц, 2H), 3,08 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,50 – 2,34 (м, 4H), 2,16 – 2,06 (м, 6H), 2,08 – 1,98 (м, 2H), 2,01 – 1,86 (м, 2H). MS (m/z) 900,996 (M+H)<sup>+</sup>.

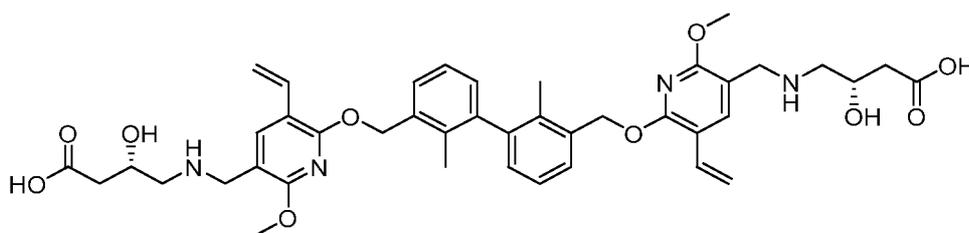
**Пример 119:** (3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-метилпиридин-6,3'-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)



Промежуточное соединение 25 (25 мг, 0,037 ммоль), карбонат калия (20,6 мг, 0,15 ммоль), триметилбороксин (18,7 мг, 0,15 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (6 мг, 0,007 ммоль) суспендировали в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) в 2-драхмовой пробирке.

- 5 Суспензию продували газообразным азотом в течение 5 минут, закрывали и нагревали до 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии в способе G восстановительного аминирования с получением 6 мг указанного в заголовке
- 10 соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,51 (с, 2H), 7,44 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,53 (с, 4H), 4,28 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 4,14 (с, 4H), 4,01 (с, 6H), 3,18 (дд, *J* = 12,8, 3,1 Гц, 2H), 2,97 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,53 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,16 (с, 6H), 2,08 (с, 6H). МС (m/z) 747,073 (M+H)<sup>+</sup>.

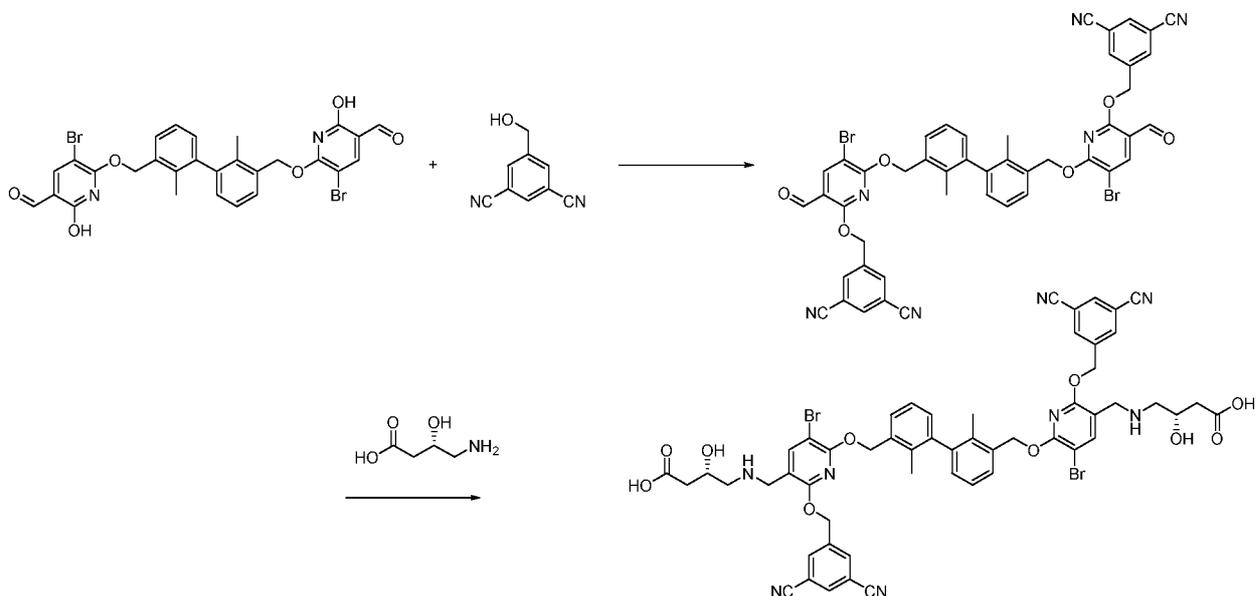
- 15 **Пример 120: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-винилпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-винилпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



- 20 Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 119, используя винилтрифторборат калия вместо триметилбороксина, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,89 (с, 2H), 7,44 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 6,83 (дд, *J* = 17,8, 11,3 Гц, 2H), 5,76 (дд, *J* = 17,8, 1,3 Гц, 2H), 5,57 (с, 4H), 5,31 – 5,14 (м, 2H), 4,35 – 4,23 (м, 2H), 4,18 (с, 4H), 4,05 (с, 4H), 3,20
- 25 (дд, *J* = 12,8, 3,1 Гц, 2H), 2,99 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,54 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,07 (с, 6H). МС (m/z) 771,103 (M+H)<sup>+</sup>.

- Пример 121: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-**

**(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-6,3'-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



5

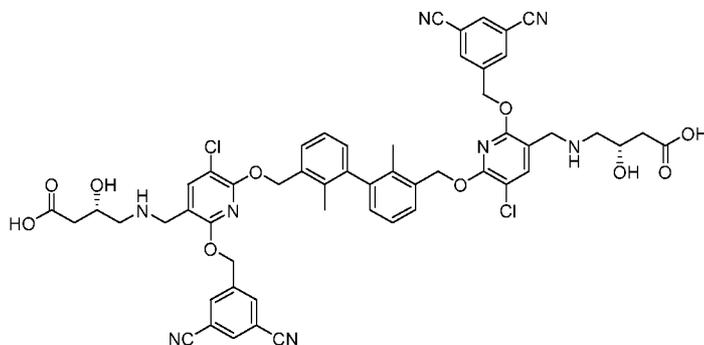
Промежуточное соединение 24 (24 мг, 0,037 ммоль), 5-(гидроксиметил)изофталонитрил (17,7 мг, 0,11 ммоль) и трифенилфосфин (29,4 мг, 0,11 ммоль) загружали в 2-драхмовую пробирку. Содержимое растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и перемешивали, добавляя по каплям диизопропилазодикарбоксилат (22,7 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (0,3 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии в способе G

восстановительного аминирования с получением 11 мг указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,19 – 8,15 (м, 4Н), 8,16 – 8,12 (м, 2Н), 8,04 (с, 2Н), 7,38 (д, *J* = 7,0 Гц, 2Н), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,07 (дд, *J* = 7,5, 1,3 Гц, 2Н), 5,58 (т, *J* = 2,7 Гц, 4Н), 5,51 – 5,37 (м, 4Н), 4,36 – 4,21 (м, 6Н), 3,26 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2Н), 3,04 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2Н), 2,55 (дд, *J* = 6,2, 0,8 Гц, 4Н), 2,02 (с, 6Н). МС (m/z) 1128,910 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Пример 122: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-((3,5-  
 дицианобензил)окси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-  
 гидроксипропановая кислота))

5

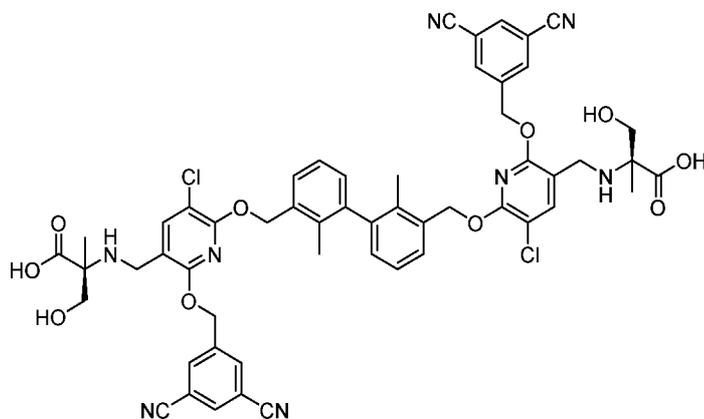


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,17 (д, *J* = 1,5 Гц, 4H), 8,15 (д, *J* = 1,5 Гц, 2H), 7,90 (с, 2H), 7,45 – 7,32 (м, 2H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,16 – 7,02 (м, 2H), 5,58 (с, 4H), 5,51 – 5,41 (м, 4H), 4,33 – 4,19 (м, 6H), 3,26 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,04 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,55 (дд, *J* = 6,3, 1,0 Гц, 4H), 2,02 (с, 6H). МС (m/z) 1038,8985 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Пример 123: (2*S*,2'*S*)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота) (или  
 (2*S*,2'*S*)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-  
 гидрокси-2-метилпропановая кислота))

15

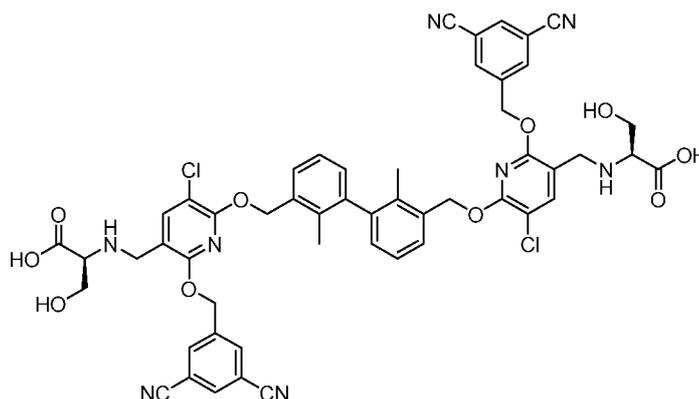


20

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя (S)-2-метилсерин вместо (3*S*)-4-амино-

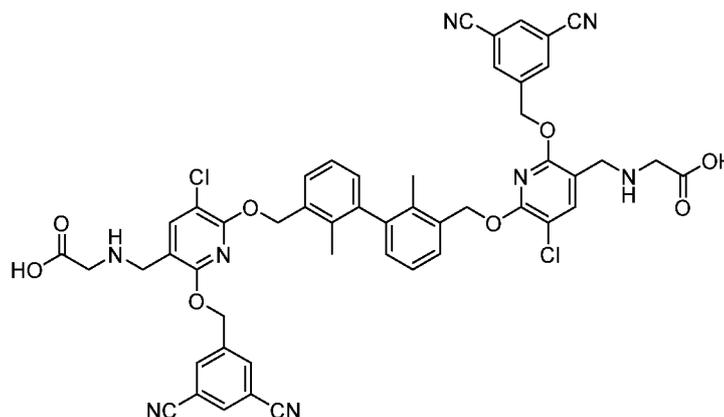
3-гидроксибутановой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,20 (д,  $J = 1,5$  Гц, 4H), 8,14 (д,  $J = 1,5$  Гц, 2H), 7,93 (с, 2H), 7,38 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,22 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 5,62 – 5,53 (м, 4H), 5,53 – 5,43 (м, 4H), 4,29 (с, 4H), 4,06 (д,  $J = 12,1$  Гц, 2H), 3,84 (д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 2,02 (с, 6H), 1,58 (с, 6H). МС (m/z) 1039,058 (M+H) $^+$ .

5                   **Пример 124: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-6,3-  
диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановая кислота)**



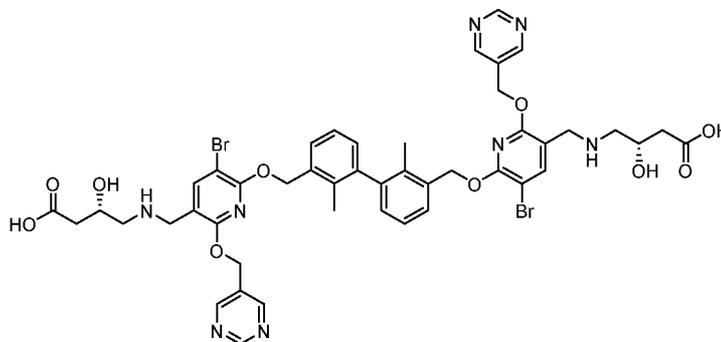
10                   Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя  
промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24, и с использованием общей  
методики G восстановительного аминирования, используя (L)-серин вместо (3S)-4-амино-3-  
гидроксибутановой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,18 (с, 4H), 8,14 (д,  $J = 1,6$  Гц, 2H),  
7,91 (с, 2H), 7,38 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,65 – 5,51 (м,  
4H), 5,47 (д,  $J = 3,1$  Гц, 4H), 4,33 (к,  $J = 13,5$  Гц, 4H), 4,09 – 3,93 (м, 6H), 2,02 (с, 6H). МС (m/z)  
15                   1010,992 (M+H) $^+$ .

**Пример 125: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
хлор-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил))диуксусная  
кислота (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-6,3-  
диил)бис(метилен)бис(азандиил))диуксусная кислота)**



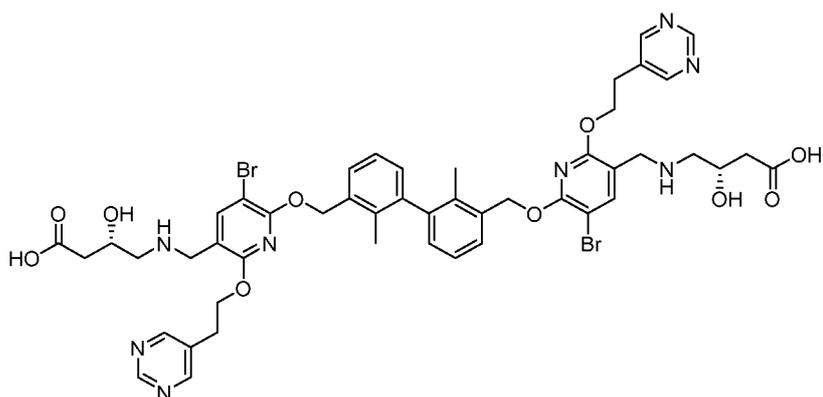
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя глицин вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,18 (д, *J* = 1,5 Гц, 4H), 8,14 (т, *J* = 1,6 Гц, 2H), 7,89 (с, 2H), 7,45 – 7,29 (м, 2H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,14 – 7,03 (м, 2H), 5,65 – 5,53 (м, 4H), 5,53 – 5,42 (м, 4H), 4,28 (с, 4H), 3,92 (с, 4H), 2,02 (с, 6H). МС (m/z) 950,991 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 126: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-бром-2-(пиримидин-5-илметокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-бром-2-(пиримидин-5-илметокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



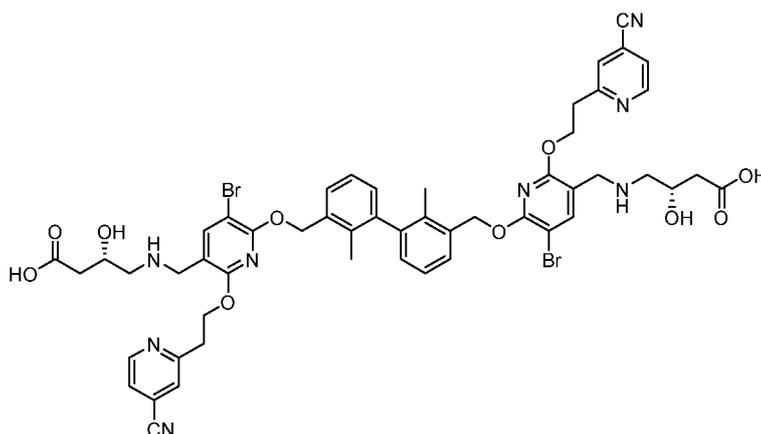
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя пиримидин-5-илметанол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,13 (с, 2H), 8,94 (с, 4H), 8,03 (с, 2H), 7,43 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,55 (м, 8H), 4,36 – 4,18 (м, 6H), 3,23 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,01 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,53 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,06 (с, 6H). МС (m/z) 517,059 (M+2H)<sup>2+</sup>.

**Пример 127: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-бром-2-(2-(пиримидин-5-ил)этокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-бром-2-(2-(пиримидин-5-ил)этокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



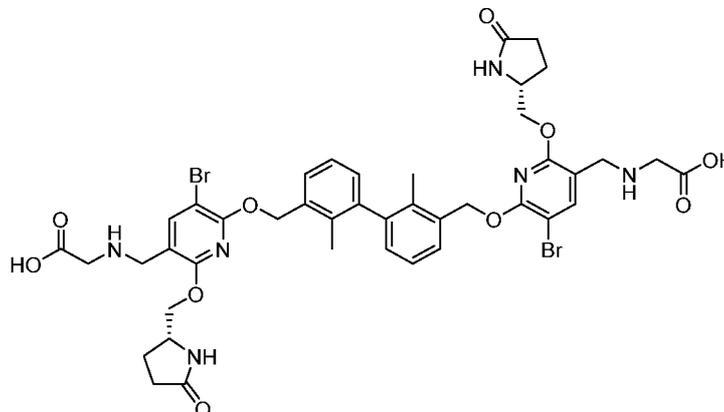
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя 2- (пиримидин-5-ил)этан-1-ол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием  
 5 общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,03 (с, 2H), 8,77 (с, 4H), 7,96 (с, 2H), 7,44 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,54 (с, 4H), 4,71 (т, J = 6,4 Гц, 4H), 4,24 (дтд, J = 9,4, 6,3, 3,0 Гц, 2H), 4,18 – 4,04 (м, 6H), 3,25 – 3,13 (м, 6H), 2,97 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,55 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 2,06 (с, 6H). МС (m/z) 1060,991 (M+H)+.

**Пример 128: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 10 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2-(4-цианопиридин-2-ил)этокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2-(4-  
 цианопиридин-2-ил)этокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
 гидроксибутановая кислота))**



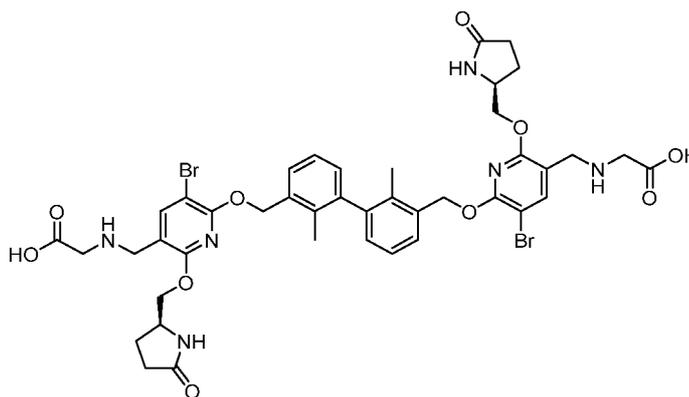
15 Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя 2- (2-гидроксиэтил)изоникотинитрил вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,76 – 8,68 (м, 2H), 7,94 (с, 2H), 7,76 (с, 2H), 7,59 (дд, J = 5,1, 1,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,22 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 5,57 – 5,50 (м, 4H), 4,26 (дд, J = 9,3, 6,6 Гц, 2H), 4,09 (д, J = 2,6 Гц, 4H), 3,38 (т, J = 6,3 Гц, 5H), 3,20 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 2,99 (дд, J = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,54 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 2,06 (с, 6H). МС (m/z) 1108,987 (M+H)+.

**Пример 129: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)пиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)диуксусная кислота**



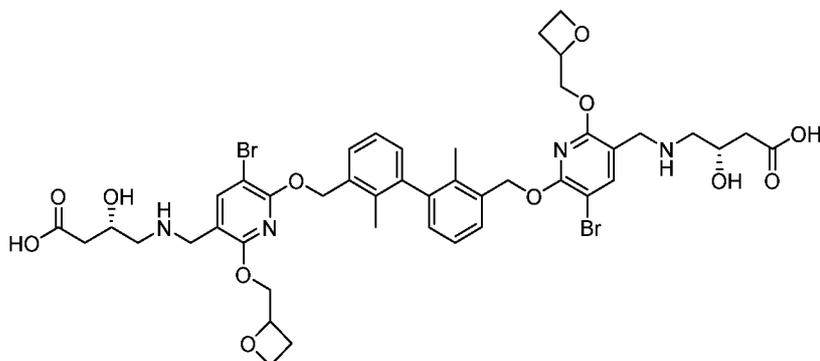
5           Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя глицин вместо (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,98 (д, *J* = 0,7 Гц, 2H), 7,45 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,57 (м, 4H), 4,60 – 4,43  
10 (м, 2H), 4,35 – 4,26 (м, 2H), 4,26 – 4,10 (м, 6H), 3,93 (с, 4H), 2,55 – 2,29 (м, 6H), 2,09 (с, 6H), 2,00 – 1,89 (м, 2H). МС (m/z) 954,980 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 130: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)пиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)диуксусная кислота**



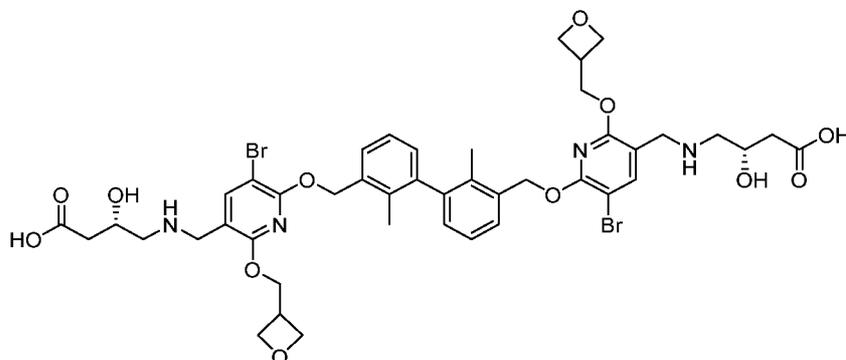
15           Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя (R)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя глицин вместо (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,98 (д, *J* = 0,7 Гц, 2H), 7,45 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,61 – 5,51 (м, 4H), 4,55 – 4,46 (м, 2H), 4,39 – 4,26 (м, 2H), 4,26 – 4,09 (м, 6H), 3,91 (с, 4H), 2,50 – 2,26 (м, 6H), 2,09 (с, 6H), 1,95 (м, 2H). МС (m/z) 955,025 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 131: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(оксетан-2-илметокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(оксетан-  
 2-илметокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая  
 кислота))



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя оксетан-2-илметанол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,99 (с, 2H), 7,46 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,68 – 5,49 (м, 4H), 5,33 – 5,14 (м, 2H), 4,80 – 4,72 (м, 2H), 4,69 – 4,60 (м, 4H), 4,56 (дт, *J* = 11,9, 3,0 Гц, 2H), 4,33 – 4,23 (м, 2H), 4,23 – 4,12 (м, 4H), 3,23 (дд, *J* = 12,7, 3,0 Гц, 2H), 3,02 (дд, *J* = 12,7, 10,0 Гц, 2H), 2,78 (к, *J* = 8,5, 6,6 Гц, 2H), 2,65 (п, *J* = 8,3 Гц, 2H), 2,54 (д, *J* = 6,2 Гц, 4H), 2,10 (с, 6H). МС (m/z) 988,919 (M+H)<sup>+</sup>.

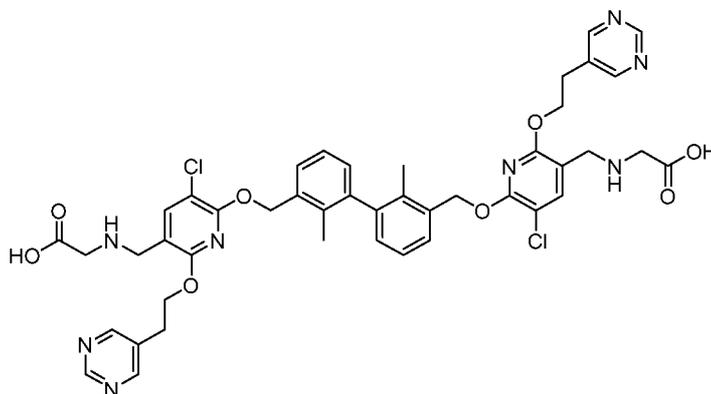
Пример 132: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(оксетан-3-илметокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(оксетан-  
 3-илметокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая  
 кислота))



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя оксетан-3-илметанол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей

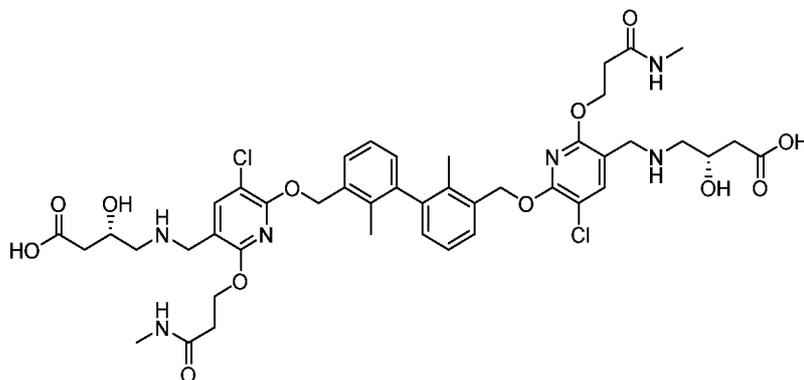
методики G восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,98 (с, 2H), 7,45 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 7,24 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,08 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 5,57 (с, 4H), 4,94 – 4,87 (м, 4H), 4,72 – 4,63 (м, 4H), 4,58 (к,  $J = 6,4$  Гц, 4H), 4,35 – 4,21 (м, 2H), 4,19 (с, 4H), 3,54 – 3,40 (м, 2H), 3,24 (дд,  $J = 12,6, 3,0$  Гц, 2H), 3,02 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 2H), 2,54 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). МС (m/z) 988,93 (M+H)+.

**Пример 133: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(2-(пиримидин-5-ил)этокси)пиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)диуксусная кислота (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(2-(пиримидин-5-ил)этокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)диуксусная кислота)**



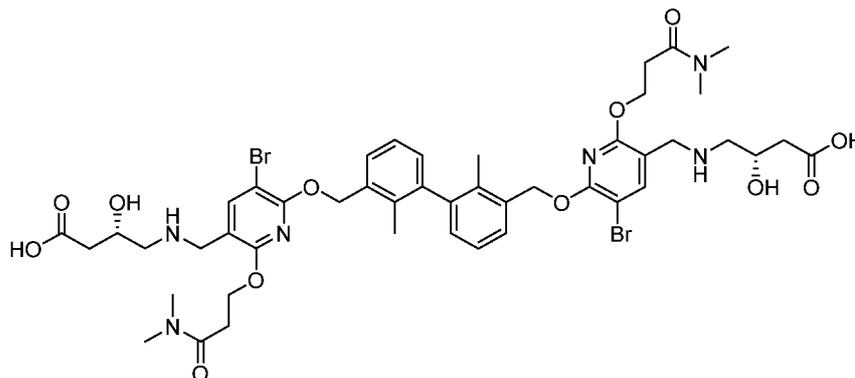
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24, используя 2-(пиримидин-5-ил)этан-1-ол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя глицин вместо (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,02 (с, 2H), 8,77 (с, 4H), 7,82 (с, 2H), 7,44 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,05 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 5,55 (с, 4H), 4,70 (т,  $J = 6,0$  Гц, 4H), 4,14 (с, 4H), 3,84 (с, 4H), 3,20 (т,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,05 (с, 6H). МС (m/z) 883,010 (M+H)+.

Пример 134: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(3-(метиламино)-3-оксопропокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(3-  
 5 (метиламино)-3-оксопропокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-  
 гидроксипропановая кислота))



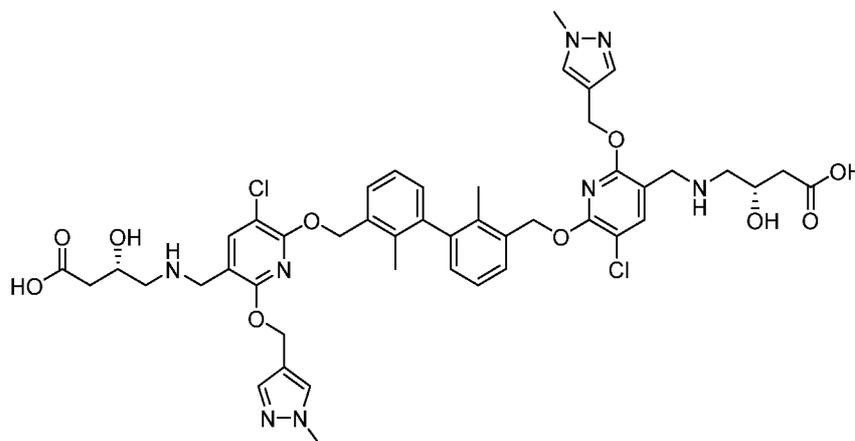
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24, используя 3-гидрокси-N-  
 10 метилпропанамид вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей  
 методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,46  
 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,57 (д, *J* = 1,7 Гц, 4H),  
 4,67 (т, *J* = 5,8 Гц, 4H), 4,36 (дтд, *J* = 9,4, 6,3, 2,9 Гц, 2H), 4,14 (с, 4H), 3,20 (дд, *J* = 12,8, 3,0 Гц, 2H),  
 3,00 (дд, *J* = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,74 (с, 6H), 2,69 (т, *J* = 5,8 Гц, 4H), 2,55 (дд, *J* = 6,3, 2,2 Гц, 4H), 2,08  
 15 (с, 6H). МС (m/z) 929,116 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 135: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(3-  
 20 (диметиламино)-3-оксопропокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-  
 гидроксипропановая кислота))



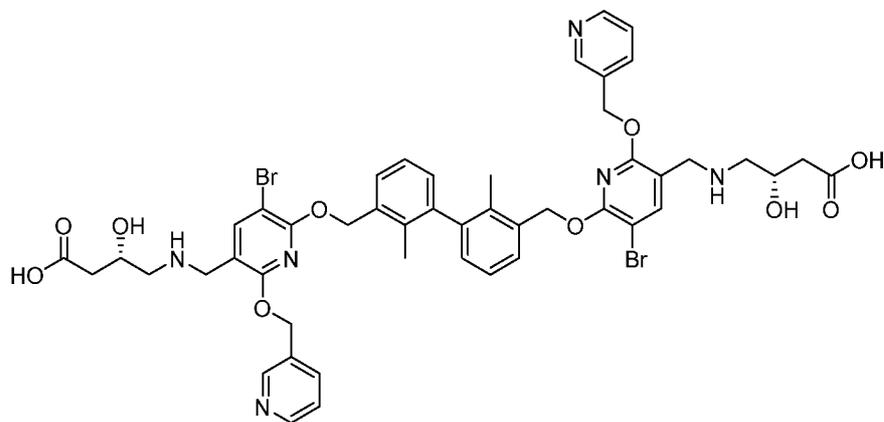
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя 3-гидрокси-N,N-диметилпропанамид вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,94 (с, 2H), 7,52 – 7,43 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 5,62 – 5,50 (м, 4H), 4,72 – 4,62 (м, 4H), 4,40 – 4,26 (м, 2H), 4,13 (с, 4H), 3,19 (дд, J = 12,7, 3,0 Гц, 2H), 3,08 (с, 6H), 3,03 – 2,98 (м, 2H), 2,96 (с, 6H), 2,92 (т, J = 5,8 Гц, 4H), 2,54 (дд, J = 6,3, 1,8 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). MS (m/z) 524,252 (M+2H)<sup>2+</sup>.

**Пример 136: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-6,3'-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-6,3'-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



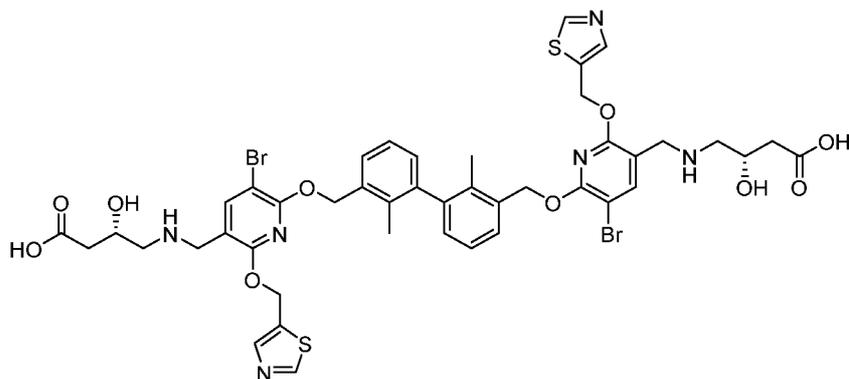
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24, используя (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,83 (с, 2H), 7,59 (с, 2H), 7,51 (с, 2H), 7,45 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,72 – 5,53 (м, 4H), 5,50 – 5,31 (м, 4H), 4,20 (дп, J = 9,6, 3,2 Гц, 2H), 4,12 (с, 4H), 3,83 (с, 6H), 3,13 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,47 (дд, J = 6,3, 2,6 Гц, 4H), 2,07 (с, 6H). MS (m/z) 947,046 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 137: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(пиридин-3-илметокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-  
 5 (пиридин-3-илметокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
 гидроксипутановая кислота))



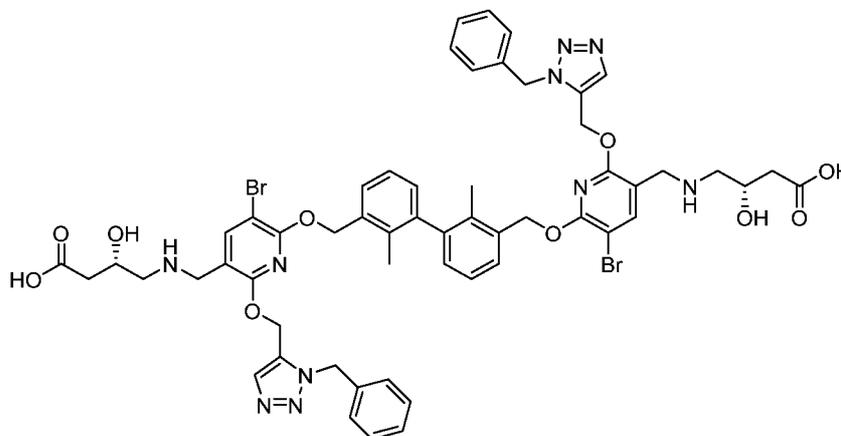
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя пиридин-3-илметанол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей  
 10 методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,74 (с, 2H), 8,60 – 8,50 (м, 2H), 8,07 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 8,02 (с, 2H), 7,54 (дд, *J* = 8,0, 5,0 Гц, 2H), 7,41 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 5,50 (с, 4H), 4,33 – 4,13 (м, 6H), 3,22 (дд, *J* = 12,7, 3,0 Гц, 2H), 3,01 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,52 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,05 (с, 6H).  
 MS (m/z) 1030,966 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 138: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(тиазол-5-илметокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(тиазол-  
 5-илметокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая  
 20 кислота))



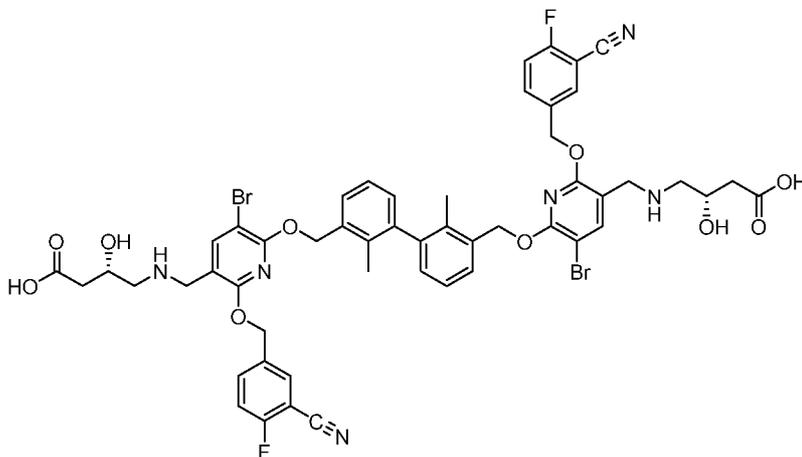
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя триазол-5-илметанол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,00 (д, *J* = 0,8 Гц, 2H), 8,07 – 7,91 (м, 4H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,26 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (дд, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 2H),  
 5,96 – 5,72 (м, 4H), 5,62 (с, 4H), 4,35 – 3,88 (м, 6H), 3,17 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 2,96 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,49 (дд, *J* = 6,3, 1,7 Гц, 4H), 2,08 (с, 6H). МС (m/z) 1042,936 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 139: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-5-бромпиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-5-бромпиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота)))**



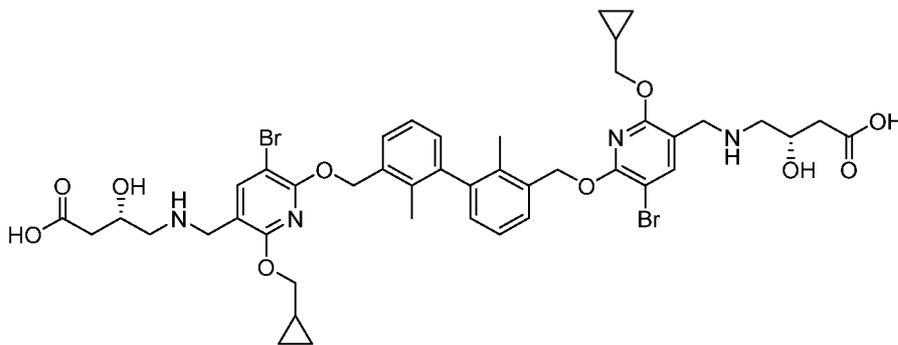
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя (1-бензил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,98 (д, *J* = 0,9 Гц, 4H), 7,40 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,35 – 7,25 (м, 10H), 7,20 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 – 6,98 (м, 2H), 5,57 (д, *J* = 2,7 Гц, 8H), 5,47 (с, 4H), 4,27 (дтд, *J* = 9,5, 6,3, 3,0 Гц, 2H), 4,16 (с, 4H), 3,17 (дд, *J* = 12,8, 3,0 Гц, 2H), 2,97 (дд, *J* = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,50 (д, *J* = 6,2 Гц, 4H),  
 2,00 (с, 6H). МС (m/z) 1191,132 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 140: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((3-циано-4-фторбензил)окси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((3-  
 5 циано-4-фторбензил)окси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
 гидроксibuтановая кислота))



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя 2-  
 фтор-5-(гидроксиметил)бензонитрил вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с  
 10 использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,01 (с, 2H), 7,89 (дд, *J* = 6,0, 2,2 Гц, 2H), 7,83 (ддд, *J* = 7,9, 5,1, 2,3 Гц, 2H), 7,44 –  
 7,29 (м, 4H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,13 – 7,01 (м, 2H), 5,62 – 5,37 (м, 8H), 4,34 – 4,11 (м, 6H), 3,22  
 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,01 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,53 (дд, *J* = 6,3, 1,4 Гц, 4H), 2,04 (с, 6H).  
 MS (m/z) 1114,939 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 141: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(циклопропилметокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-  
 20 (циклопропилметокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
 гидроксibuтановая кислота))



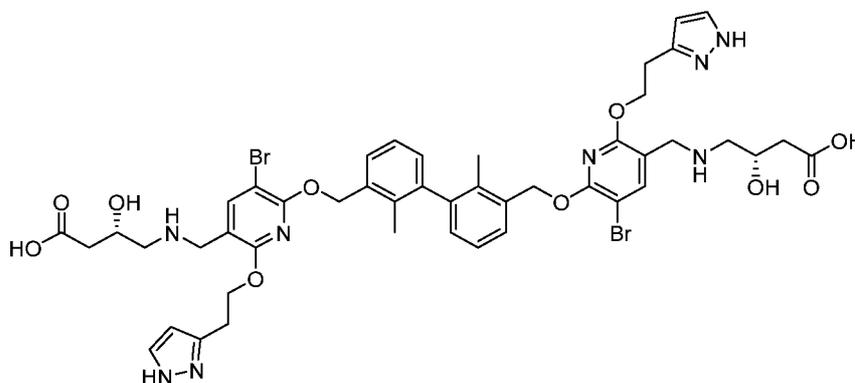
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя циклопропилметанол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,95 (с, 2H), 7,42 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,54 (с, 4H), 4,34 – 4,21 (м, 6H), 4,18 (с, 4H), 3,24 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,02 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,55 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,08 (с, 6H), 1,32 (тд, *J* = 7,8, 4,3 Гц, 2H), 0,67 – 0,49 (м, 4H), 0,45 – 0,30 (м, 4H). МС (m/z) 956,889 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 142: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-**

**диил)бис(метилен)бис(окси)бис(2-(2-(1H-пиразол-3-ил)этокси)-5-бромпиридин-6,3-**

**диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-**

**(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(2-(2-(1H-пиразол-3-ил)этокси)-5-бромпиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота))**



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя 2-(1H-пиразол-3-ил)этан-1-ол вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,94 (с, 2H), 7,57 (д, *J* = 2,2 Гц, 2H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,22 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,09 – 6,97 (м, 2H), 6,23 (д, *J* = 2,2 Гц, 2H), 5,54 (с, 4H), 4,74 – 4,59 (м, 4H), 4,41 – 4,20 (м, 2H), 4,12 (с, 4H), 3,20 – 3,12 (м, 6H), 2,99 (дд, *J* = 12,8, 9,9 Гц, 2H), 2,54 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,07 (с, 6H). МС (m/z) 1037,019 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 143: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-**

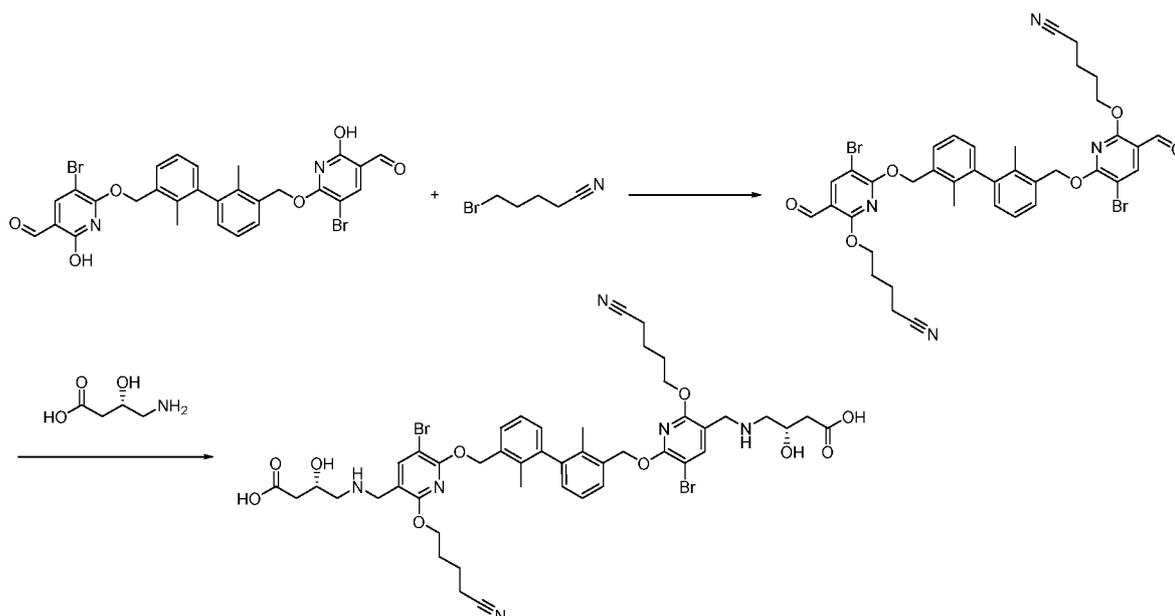
**диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-(4-цианобутоксипиридин-6,3-**

**диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-**

**(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-бром-2-(4-**

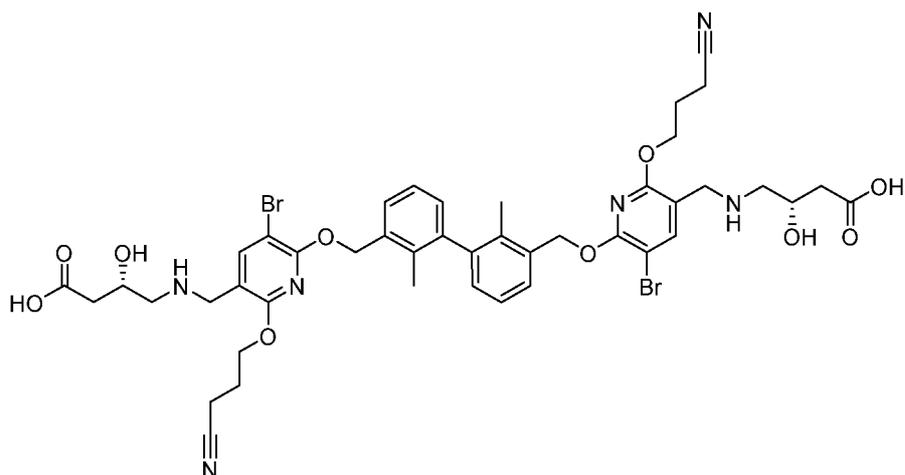
**цианобутоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая**

кислота))



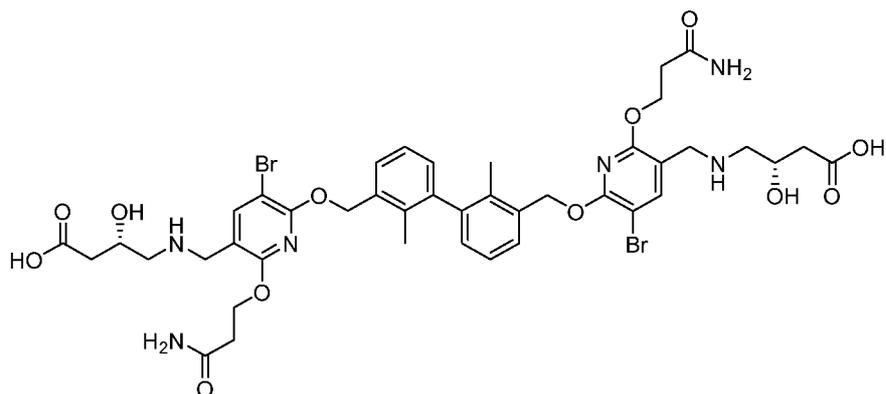
Промежуточное соединение 24 (24 мг, 0,037 ммоль), 5-бромпентаннитрил (24,2 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (20,7 мг, 0,15 ммоль) загружали в 2-драхмовую пробирку. Содержимое суспендировали в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл) и перемешивали при 70 °С. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли метиленхлоридом, фильтровали для удаления нерастворимых солей и концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии в способе G восстановительного аминирования с получением 15 мг указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,96 (с, 2H), 7,45 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,56 (с, 4H), 4,60 – 4,38 (м, 4H), 4,27 (дтд, *J* = 9,4, 6,3, 3,0 Гц, 2H), 4,17 (с, 4H), 3,24 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,03 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,59 – 2,50 (м, 8H), 2,09 (с, 6H), 2,06 – 1,91 (м, 4H), 1,91 – 1,71 (м, 4H). МС (m/z) 1011,002 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 144: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(3-цианопропокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(3-цианопропокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143 используя 4-бромбутаннитрил вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,98 (с, 2H), 7,46 (дд,  $J = 7,6$ , 1,4 Гц, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,08 (дд,  $J = 7,7$ , 1,4 Гц, 2H), 5,57 (с, 4H), 4,56 (тд,  $J = 5,6$ , 5,0, 2,8 Гц, 4H), 4,28 (дтд,  $J = 9,5$ , 6,3, 3,1 Гц, 2H), 4,21 (с, 4H), 3,25 (дд,  $J = 12,7$ , 3,1 Гц, 2H), 3,04 (дд,  $J = 12,7$ , 9,7 Гц, 2H), 2,66 (т,  $J = 6,8$  Гц, 4H), 2,17 (п,  $J = 6,4$  Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). МС ( $m/z$ ) 982,991 ( $M+H$ ) $^+$ .

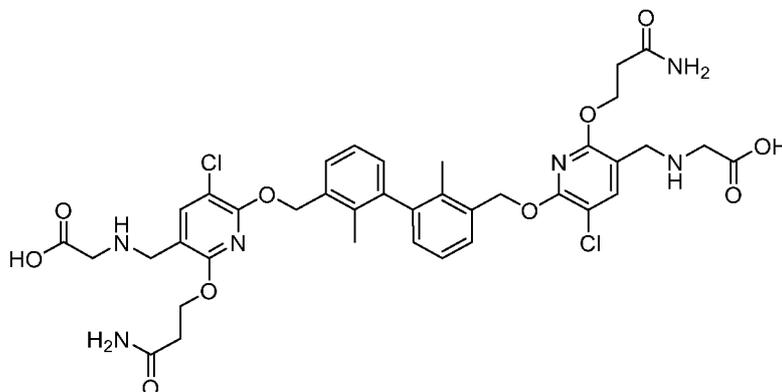
**Пример 145: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(2-(3-амино-3-оксопропокси)-5-бромпиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(2-(3-амино-3-оксопропокси)-5-бромпиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота))**



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя 3-бромпропанамид вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,95 (с, 2H), 7,47 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,08 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,56 (с, 4H), 4,68 (т,  $J = 5,7$  Гц, 4H), 4,32 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 4,14 (с, 4H), 3,19 (дд,  $J = 12,8$ , 2,9 Гц, 2H), 3,00 (дд,  $J = 12,8$ , 9,9 Гц, 2H), 2,74 (т,  $J = 5,8$  Гц, 4H), 2,55 (дд,  $J = 6,4$ , 2,5 Гц, 4H), 2,10 (с, 6H). МС ( $m/z$ ) 990,943 ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример 146: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(3-амино-3-оксопропокси)-5-хлорпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))диуксусная кислота (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(3-амино-3-оксопропокси)-5-хлорпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))диуксусная кислота)

5

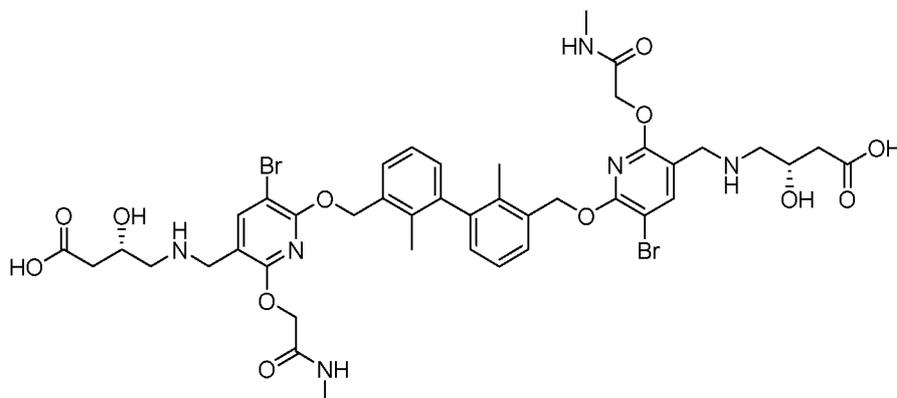


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24, используя 3-бромпропанамид вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя глицин вместо (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,80 (с, 2H), 7,54 – 7,37 (м, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,11 – 7,03 (м, 2H), 5,58 (м, 4H), 4,68 (т, *J* = 5,9 Гц, 4H), 4,17 (с, 4H), 3,87 (с, 4H), 2,74 (т, *J* = 5,8 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). МС (m/z) 813,011 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Пример 147: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))

15

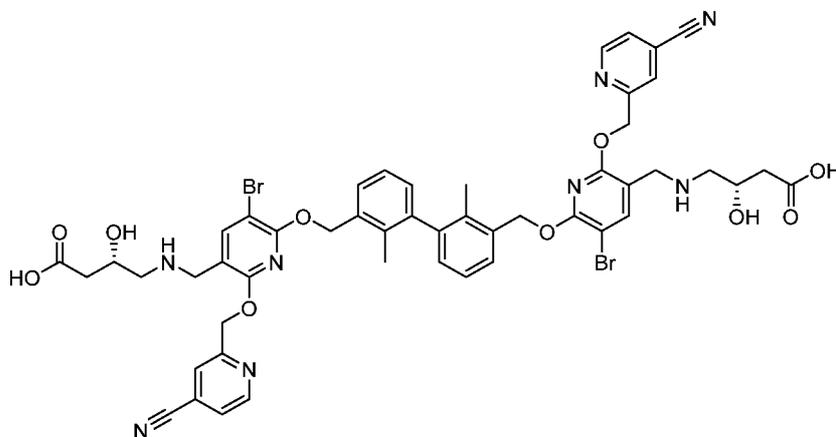


20

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя 2-бром-N-метилацетамид вместо 5-бромпентаннитрил, и с использованием общей методики G

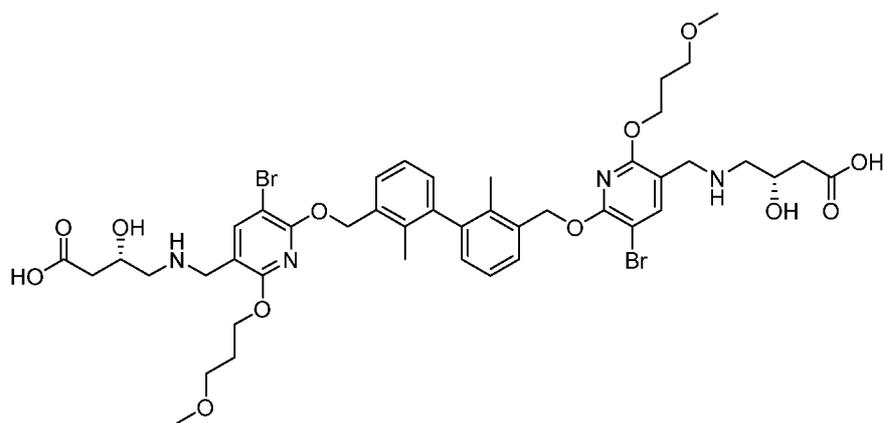
восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,02 (с, 2H), 7,45 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,10 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 5,55 – 5,40 (м, 4H), 4,96 (с, 4H), 4,40 – 4,29 (м, 2H), 4,23 (д,  $J = 1,7$  Гц, 4H), 3,28 – 3,23 (м, 2H), 3,07 (дд,  $J = 12,7, 9,9$  Гц, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,56 (дд,  $J = 6,3, 2,3$  Гц, 4H), 2,07 (с, 6H). МС (m/z) 510,251 (M+2H) $^{2+}$

5                                   **Пример 148: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-**  
дрил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((4-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-6,3-  
дрил))бис(метилен))бис(азандрил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
10                                   **(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-дил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((4-**  
цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-6,3-дил))бис(метилен))бис(азандрил))бис(3-  
гидроксибутановая кислота))



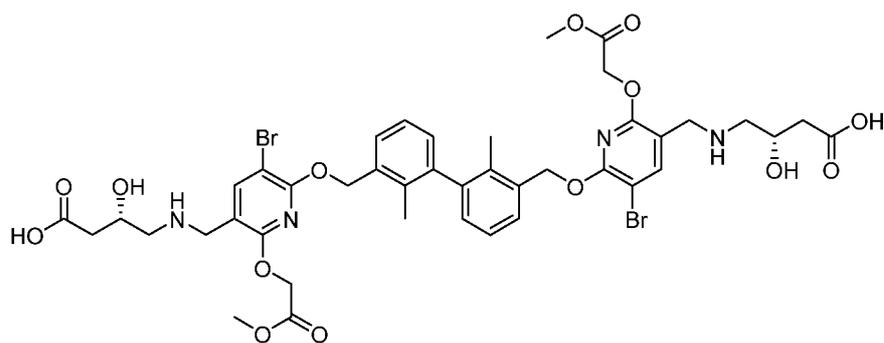
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя 2-(бромметил)изоникотинитрил вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,76 (дд,  $J = 5,1,$   
15                                   0,9 Гц, 2H), 7,97 (с, 2H), 7,93 – 7,89 (м, 2H), 7,67 (дд,  $J = 5,2, 1,5$  Гц, 2H), 7,39 – 7,28 (м, 2H), 7,19 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,05 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2H), 5,78 – 5,57 (м, 4H), 5,44 – 5,23 (м, 4H), 4,40 – 4,19 (м, 6H), 3,32 – 3,28 (м, 2H), 3,10 (дд,  $J = 12,7, 9,9$  Гц, 2H), 2,56 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 1,99 (с, 6H). МС (m/z) 541,107 (M+2H) $^{2+}$ .

20                                   **Пример 149: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-**  
дрил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(3-метоксипропокси)пиридин-6,3-  
дрил))бис(метилен))бис(азандрил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
                                         **(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-дил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(3-**  
метоксипропокси)пиридин-6,3-дил))бис(метилен))бис(азандрил))бис(3-гидроксибутановая  
                                         кислота))



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя 1-бром-3-метоксипропан вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,94 (с, 2H), 7,56 – 7,34 (м, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,56 (д, *J* = 1,8 Гц, 4H), 4,57 – 4,44 (м, 4H), 4,27 (дтд, *J* = 9,4, 6,3, 2,9 Гц, 2H), 4,16 (с, 4H), 3,57 (т, *J* = 5,9 Гц, 4H), 3,33 (с, 6H), 3,23 (дд, *J* = 12,7, 3,0 Гц, 2H), 3,01 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,55 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,09 (м, 10H). МС (m/z) 993,001 (M+H)<sup>+</sup>.

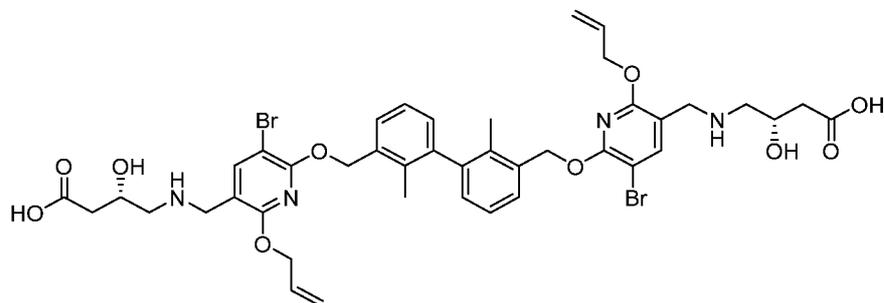
**Пример 150: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя метил-2-бромацетат вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,04 (с, 2H), 7,41 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (дд, *J* = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 5,67 – 5,34 (м, 4H), 5,19 – 4,97 (м, 4H), 4,42 – 4,16 (м, 6H), 3,75 (с, 6H), 3,26 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,05 (дд, *J* = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,68 – 2,46 (м, 4H), 2,07 (с, 6H). МС (m/z) 992,861 (M+H)<sup>+</sup>.

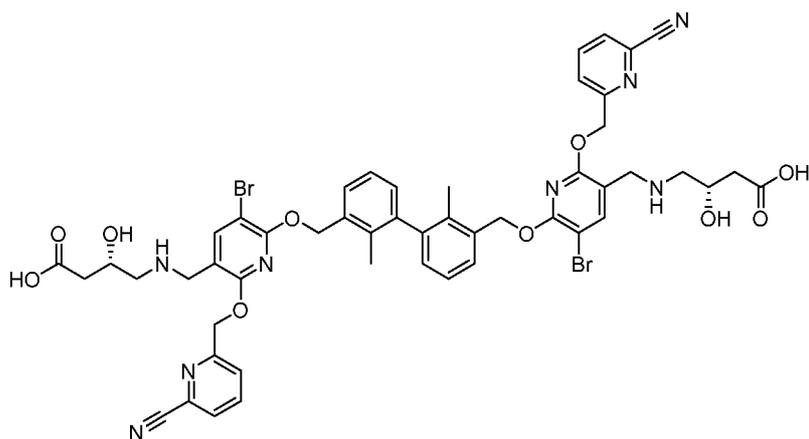
**Пример 151: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(аллилокси)-5-бромпиридин-6,3-**

диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(аллилокси)-5-бромпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))



5 Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя 3-бромпроп-1-ен вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,97 (с, 2H), 7,51 – 7,38 (м, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,16 – 6,99 (м, 2H), 6,22 – 5,96 (м, 2H), 5,55 (с, 4H), 5,50 – 5,34 (м, 2H), 5,28 (дд, *J* = 10,6, 1,4 Гц, 2H), 4,95 (дд, *J* = 5,9, 1,5 Гц, 4H), 4,33 – 4,21 (м, 2H), 4,18 (с, 4H), 3,22 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,01 (дд, *J* = 12,8, 9,8 Гц, 2H), 2,54 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). МС (m/z) 928,882 (M+H)<sup>+</sup>.

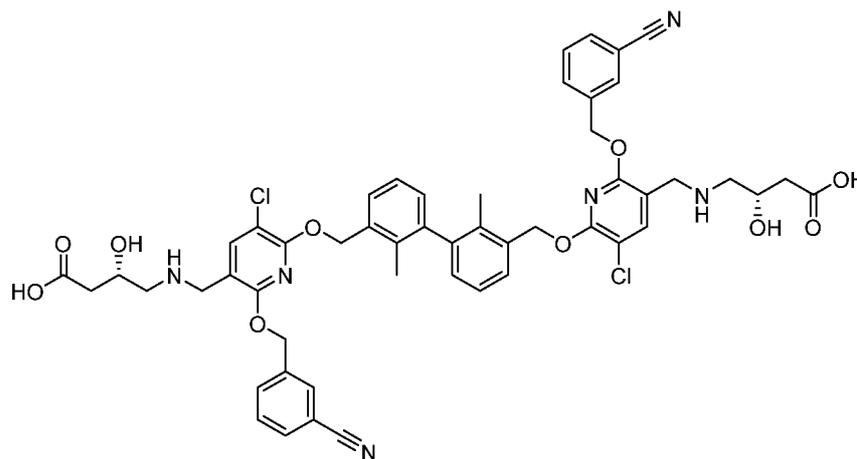
15 **Пример 152: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((6-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((6-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



20 Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя 6-(бромметил)пиколинитрил вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,07 – 7,93 (м, 6H), 7,81 (д, *J* = 7,8 Гц, 4H), 7,31 (дд, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,19 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,10 – 6,95 (м, 2H), 5,63 (д, *J* =

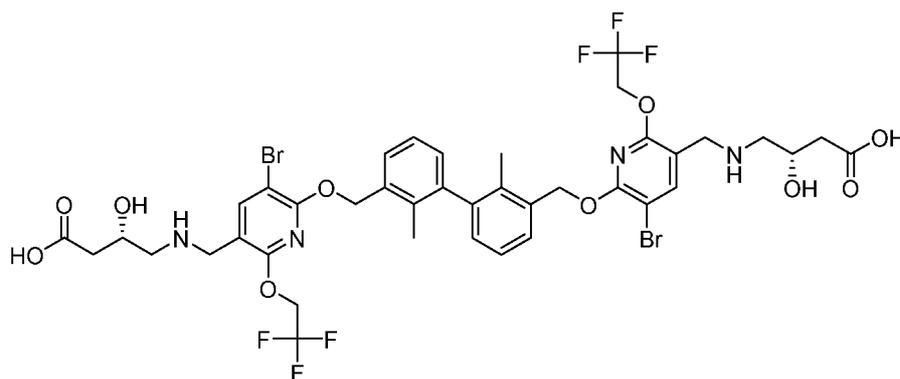
2,6 Гц, 4Н), 5,35 (д,  $J = 1,7$  Гц, 4Н), 4,47 – 4,18 (м, 6Н), 3,09 (дд,  $J = 12,8, 9,9$  Гц, 2Н), 2,56 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4Н), 1,99 (с, 6Н). МС (m/z) 541,155 (M+2H)<sup>2+</sup>

**Пример 153: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((3-цианобензил)окси)пиридин-6,3-  
5 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((3-  
цианобензил)окси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая  
кислота))**



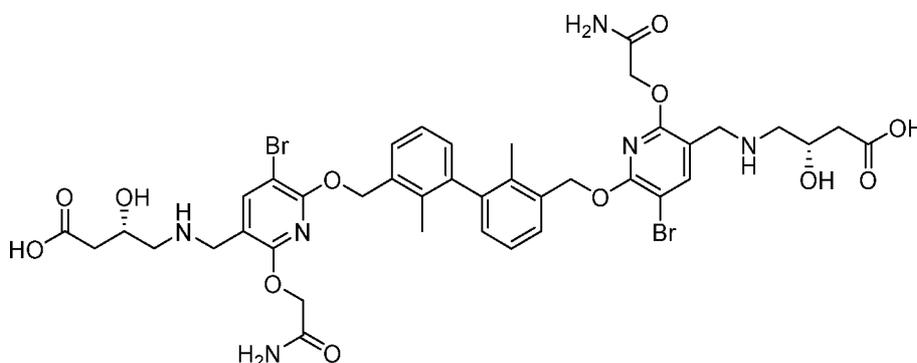
10 Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя  
промежуточное соединение 32 вместо промежуточного соединения 24, используя 3-  
(бромметил)бензонитрил вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G  
восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (д,  $J = 9,3$  Гц, 4Н), 7,78  
(д,  $J = 7,9$  Гц, 2Н), 7,68 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2Н), 7,55 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2Н), 7,40 – 7,30 (м, 2Н), 7,22 (т,  $J = 7,6$   
15 Гц, 2Н), 7,05 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2Н), 5,63 – 5,41 (м, 8Н), 4,34 – 4,19 (м, 6Н), 3,23 (дд,  $J = 12,7, 3,1$  Гц,  
2Н), 3,01 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 2Н), 2,53 (дд,  $J = 6,3, 1,2$  Гц, 4Н), 2,01 (с, 6Н). МС (m/z) 989,001  
(M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 154: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-6,3-  
20 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(2,2,2-  
трифторэтокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая  
кислота))**



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат вместо 5-бромпентаннитрила, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,08 (с, 2H), 7,45 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,57 (с, 4H), 5,02 – 4,94 (м, 4H), 4,41 – 4,08 (м, 6H), 3,23 (дд, *J* = 12,7, 3,0 Гц, 2H), 3,02 (дд, *J* = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,53 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). МС (m/z) 507,070 (M+2H)<sup>2+</sup>.

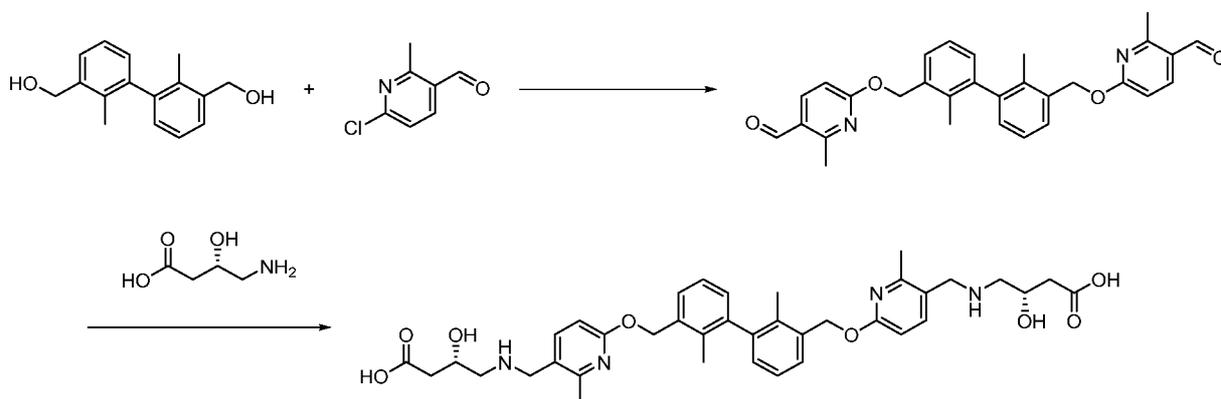
**Пример 155: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-амино-2-оксоэтокси)-5-бромпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-амино-2-оксоэтокси)-5-бромпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 143, используя 2-бромацетамид вместо 5-бромпентаннитрил, и с использованием общей методики G восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,01 (с, 2H), 7,48 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,26 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,51 (с, 4H), 5,00 (д, *J* = 3,5 Гц, 4H), 4,32 (с, 2H), 4,28 – 4,17 (м, 4H), 3,27 – 3,22 (м, 2H), 3,06 (дд, *J* = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,55 (дд, *J* = 6,3, 3,0 Гц, 4H), 2,08 (с, 6H). МС (m/z) 962,931 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 156: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метилпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-**

**(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метилпиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**

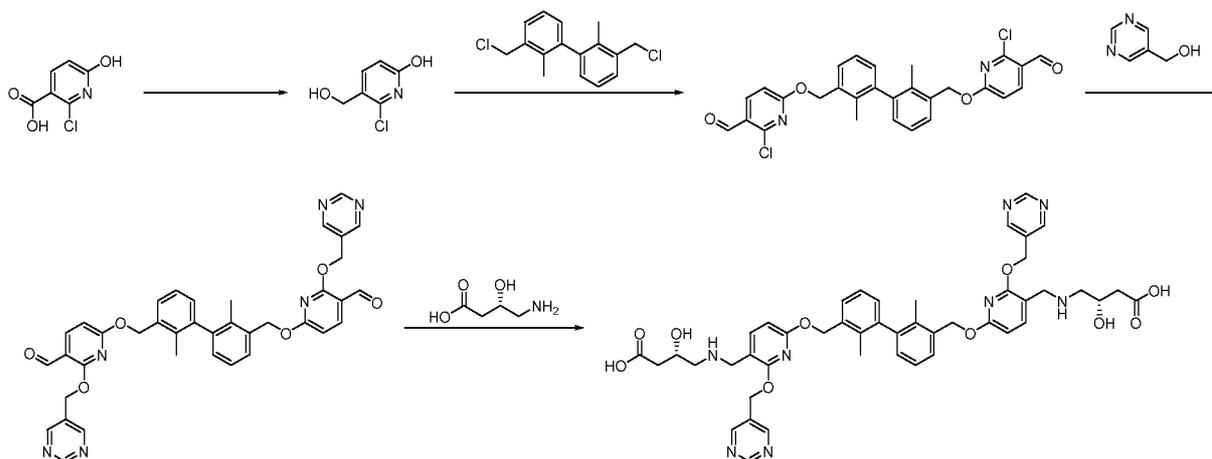


(2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанол (60,6 мг, 0,25 ммоль) и 6-хлор-2-

5 метилникотинальдегид (86 мг, 0,55 ммоль) приводили во взаимодействие в соответствии с общей реакцией арилирования на палладию, используя *трет*-бутил-Хантphos вместо *трет*-бутил-Хphos, с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метилникотинальдегида). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 10,24 – 10,01 (м, 2H), 8,14 – 7,99 (м, 2H), 7,52 – 7,34 (м, 2H), 7,34 – 7,19 (м, 2H), 7,14 – 7,00 (м, 2H), 6,90 – 6,71 (м, 2H), 5,64 – 5,43 (м, 4H), 2,85 – 2,69 (м, 6H), 2,15 – 1,94 (м, 6H).

6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метилникотинальдегид) (12 мг, 0,025 ммоль) приводили во взаимодействие в соответствии со с использованием общей методики Е восстановительного аминирования с получением указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,72 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,47 – 7,39 (м, 2H), 7,22 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 2H), 6,77 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,45 (д, *J* = 1,3 Гц, 4H), 4,33 (дтд, *J* = 9,3, 6,3, 3,1 Гц, 2H), 4,27 (с, 4H), 3,28 – 3,24 (м, 2H), 3,08 (дд, *J* = 12,8, 10,0 Гц, 2H), 2,60 – 2,52 (м, 10H), 2,06 (с, 6H). МС (m/z) 687,157 (M+H)<sup>+</sup>

**Пример 157: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(пиримидин-5-илметокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(пиримидин-5-  
 5 илметокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая  
 кислота))**



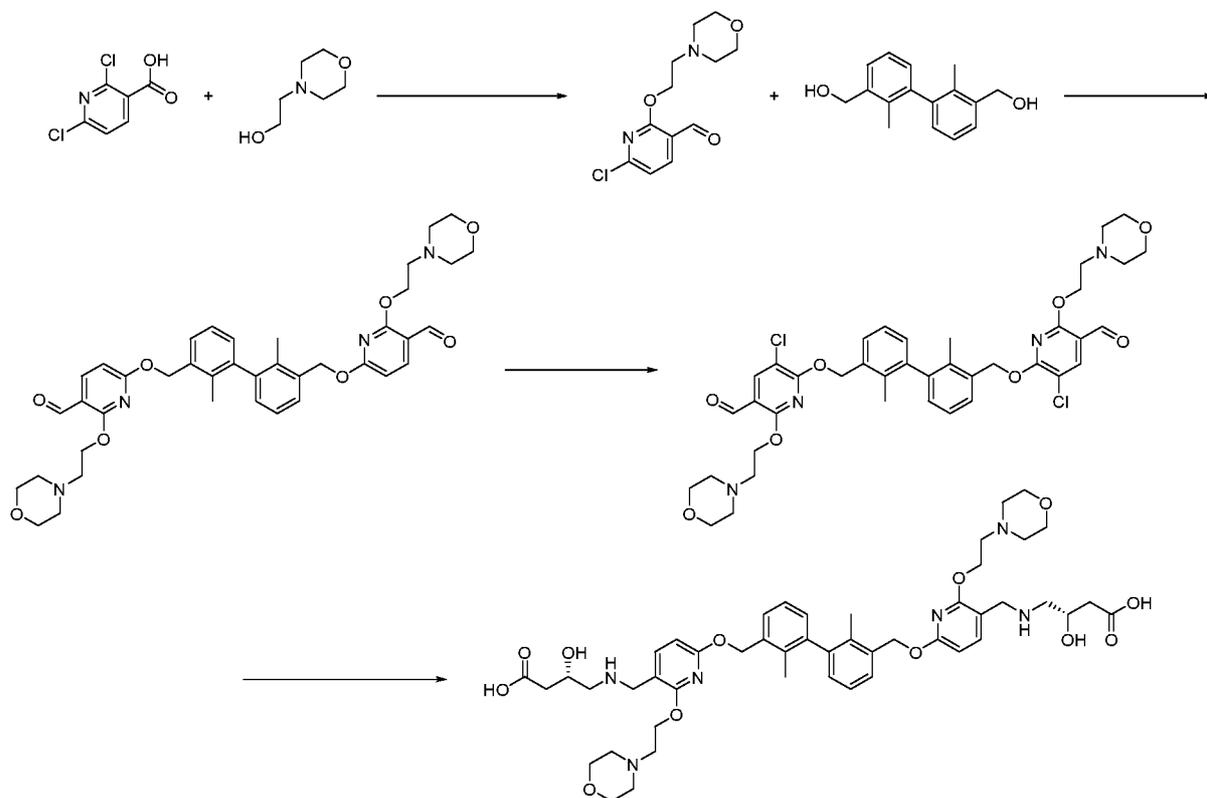
2-Хлор-6-гидроксинокотиновую кислоту (2,3 г, 12 ммоль) распыляли с получением  
 тонкого порошка и загружали в колбу объемом 200 мл. По каплям добавляли боран-  
 10 диметилсульфид в ТГФ (2 М, 50 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 16 часов.  
 Реакцию гасили добавлением метанола (50 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение  
 1 часа. Раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и растирали с  
 диэтиловым эфиром. Твердое вещество отфильтровывали с получением 6-хлор-5-  
 (гидроксиметил)пиридин-2-ола. Из маточного раствора получали вторую партию. <sup>1</sup>H ЯМР (400  
 15 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,23 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,62 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,27 (т, *J* = 5,6 Гц,  
 1H), 4,41 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H).

6-Хлор-5-(гидроксиметил)пиридин-2-ол (1,22 г, 7,63 ммоль), 3,3'-бис(хлорметил)-2,2'-  
 диметил-1,1'-бифенил (888 мг, 3,18 ммоль), карбонат калия (879 мг, 6,36 ммоль) и йодид натрия  
 (45 мг, 0,3 ммоль) суспендировали в ацетоне (20 мл). Суспензию нагревали до 65 °С в течение 4  
 20 часов. Полученную пурпурную суспензию разбавляли насыщенным водным раствором  
 бикарбоната натрия и экстрагировали метиленхлоридом (3×). Органический отделяли, сушили  
 безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением (((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-хлорпиридин-6,3-диил))диметанола. Неочищенное вещество  
 суспендировали в метиленхлориде (25 мл) и энергично перемешивали при комнатной  
 25 температуре. Одной порцией добавляли периодинан Десс-Мартина (2,7 г, 6,36 ммоль) и оставляли  
 перемешиваться на 10 минут, затем по каплям добавляли воду (114 мг, 6,36 ммоль). Через 14  
 часов добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (30 мл) и энергично перемешивали  
 реакционную смесь в течение 30 минут. Органический слой отделяли, сушили над безводным  
 сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 6,6'-

(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-хлорникотинальдегида).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,16 (д,  $J = 0,8$  Гц, 2H), 8,15 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,47 (дд,  $J = 7,5, 1,3$  Гц, 2H), 7,27 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,08 (ддд,  $J = 8,5, 7,1, 1,1$  Гц, 4H), 5,50 (с, 4H), 2,02 (с, 6H).

Пиримидин-5-илметанол (19,4 мг, 0,176 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали гидридом натрия (7 мг, 0,176 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 минут мутный раствор алкоксида по каплям добавляли к суспензии (6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-хлорникотинальдегида) (40 мг, 0,077 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл). После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии, в методике А восстановительного аминирования, с получением указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,11 (с, 2H), 8,93 (с, 4H), 7,76 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,38 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,22 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,06 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 6,56 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 5,58 (д,  $J = 2,5$  Гц, 4H), 5,50 – 5,36 (м, 4H), 4,23 (с, 6H), 3,22 (дд,  $J = 12,7, 3,1$  Гц, 2H), 3,00 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 2H), 2,53 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,01 (с, 6H). МС (m/z) 875,153 (M+H)+.

Пример 158: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-морфолиноэтокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-  
 5 морфолиноэтокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая  
 кислота))



Гидрид натрия (300 мг, 7,5 ммоль) загружали в круглодонную колбу объемом 200 мл и добавляли ТГФ (40 мл). По каплям добавляли 2-морфолиноэтан-1-ол (0,911 мл, 7,5 ммоль) и  
 10 оставляли перемешиваться на 15 минут. По каплям добавляли 2,6-дихлорникотиновую кислоту (576 мг, 3 ммоль) в виде раствора в ТГФ (10 мл) и перемешивали в течение 2 часов. По каплям добавляли комплекс боран-диметилсульфоксида в ТГФ (10,5 мл, 21 ммоль, 2 М) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов реакцию гасили, медленно добавляя метанол (20 мл), и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Раствор охлаждали до  
 15 комнатной температуры, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением (6-хлор-2-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)метанола. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,70 (дт, *J* = 7,7, 0,9 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 0,9 Гц, 2H), 4,50 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,75 – 3,64 (м, 4H), 2,79 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,65 – 2,49 (м, 4H).

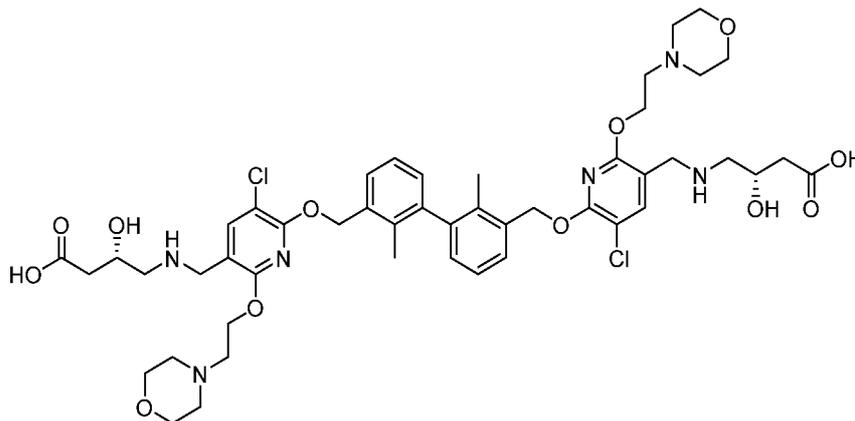
(6-Хлор-2-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)метанол (200 мг, 0,73 ммоль) растворяли в метиленхлориде и одной порцией добавляли периодинан Десс-Мартина (373 мг, 0,88 ммоль).  
 20 После перемешивания в течение 5 минут добавляли воду (12 мг, 0,88 ммоль.). Через 1,5 часа реакционную смесь выливали в 15 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали

метиленхлоридом (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 6-хлор-2-(2-морфолиноэтокси)никотинальдегида (184 мг, 93%) в виде оранжевого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР показал смесь альдегида и ацетала в метаноле-*d*<sub>4</sub> <sup>1</sup>H ЯМР для альдегида: (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 10,27 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, *J* = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 4,70 – 4,55 (м, 2H), 3,69 (м, 4H), 2,86 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,61 (м, 4H).

(2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанол (72,5 мг, 0,30 ммоль) и 6-хлор-2-(2-морфолиноэтокси)никотинальдегид (180 мг, 0,66 ммоль) приводили во взаимодействие в соответствии с общей реакцией арилирования на палладии с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-морфолиноэтокси)никотинальдегида) (120 мг, 25%) в виде маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 10,16 (д, *J* = 0,8 Гц, 2H), 8,07 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 – 7,32 (м, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (дд, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 6,53 (дд, *J* = 8,4, 0,9 Гц, 2H), 5,56 (с, 4H), 4,71 – 4,55 (м, 4H), 3,73 – 3,62 (м, 8H), 2,84 (т, *J* = 5,6 Гц, 4H), 2,57 (т, *J* = 4,8 Гц, 8H).

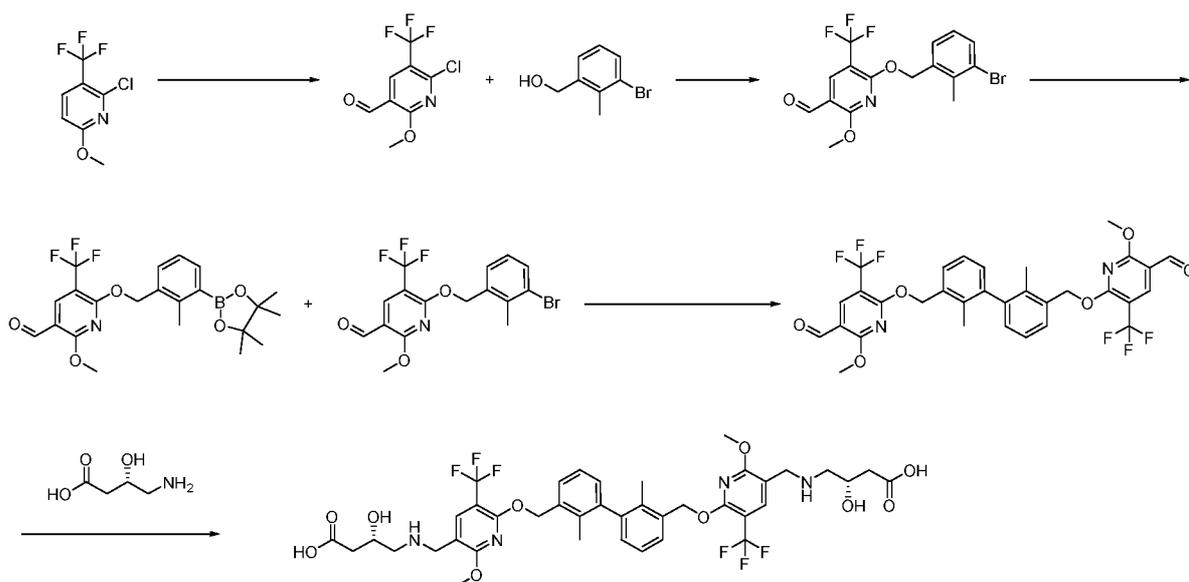
6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-морфолиноэтокси)никотинальдегид) (30 мг, 0,042 ммоль) приводили во взаимодействие в соответствии со с использованием общей методики G восстановительного аминирования с получением 17 мг указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,76 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,42 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 6,57 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 5,55 – 5,31 (м, 4H), 4,33 (дтд, *J* = 9,3, 6,2, 3,1 Гц, 2H), 4,23 (к, *J* = 13,3 Гц, 4H), 3,94 (с, 8H), 3,69 (т, *J* = 4,8 Гц, 4H), 3,45 (с, 8H), 3,26 (д, *J* = 3,1 Гц, 2H), 3,08 (дд, *J* = 12,8, 9,7 Гц, 2H), 2,58 (д, *J* = 6,2 Гц, 4H), 2,05 (с, 6H). МС (m/z) 917,263 (M+H)+.

**Пример 159: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(2-морфолиноэтокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(2-морфолиноэтокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-морфолиноэтокси)никотинальдегид) (46 мг, 0,065 ммоль) и N-хлорсукцинимид (60 мг, 0,45 ммоль) растворяли в 1 мл CDCl<sub>3</sub>. Полученный прозрачный раствор нагревали при 50 °С в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с  
 5 получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии в методике G восстановительного аминирования с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (с, 2H), 7,47 (дд, *J* = 7,0, 1,4 Гц, 2H), 7,27 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,10 (дд, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,67 – 5,42 (м, 4H), 4,43 – 4,31 (м, 2H), 4,31 – 4,18 (м, 4H), 4,09 – 3,82 (м, 8H), 3,80 – 3,63 (м, 6H), 3,43 (с, 8H), 3,29 – 3,26 (м, 2H), 3,22 (к, *J* = 7,4 Гц, 2H), 3,09 (дд, *J* =  
 10 12,8, 9,5 Гц, 2H), 2,61 – 2,56 (м, 4H), 2,08 (с, 6H). МС (m/z) 985,234 (M+H)+.

**Пример 160: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая  
 15 кислота))**



К перемешанному раствору 2-хлор-6-метокси-3-(трифторметил)пиридина (255 мг, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли *t*-BuLi (1,7 М раствор в *n*-гептане, 0,9 мл, 1,57 ммоль) при –78 °С. Через 1 час при указанной температуре по каплям добавляли N,N-диметилформаид (264 мг, 3,6 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Полученную смесь гасили 1 М водным раствором HCl, насыщенным солевым раствором и экстрагировали диэтиловым эфиром (3х). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния,  
 25 концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 6-хлор-2-метокси-5-

(трифторметил)никотинальдегида в виде прозрачного маслянистого вещества (183 мг, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,30 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 4,16 (с, 3H).

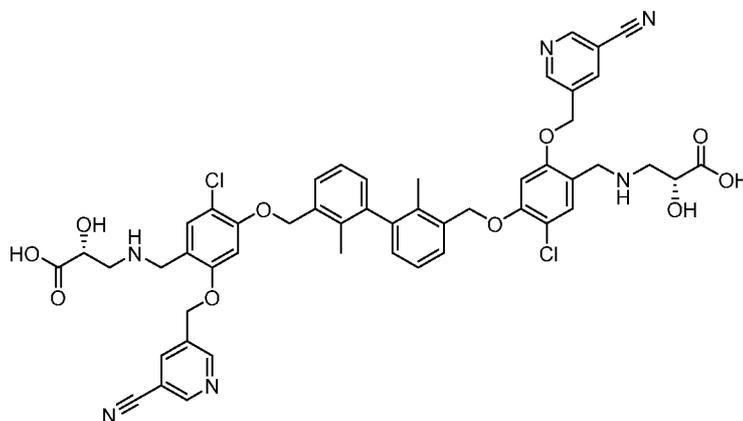
(3-Бром-2-метилфенил)метанол (184 мг, 0,92 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали гидридом натрия (37 мг, 0,92 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 минут мутный раствор алкоксида по каплям добавляли к раствору 6-хлор-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегида (183 мг, 0,764 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегида (43 мг, 14%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,20 (с, 1H), 8,40 – 8,24 (м, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).

6-((3-Бром-2-метилбензил)окси)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегид (15 мг, 0,037 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (3 мг, 0,004 ммоль), ацетат калия (11 мг, 0,11 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (9,5 мг, 0,037 ммоль) суспендировали в диоксане (0,3 мл). Суспензию продували газообразным азотом в течение 1 минуты и затем нагревали при 90 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали и напрямую использовали на следующей стадии. Неочищенный 2-метокси-6-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)-5-(трифторметил)никотинальдегид (16 мг, 0,36 ммоль), 6-((3-бром-2-метилбензил)окси)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегид (15 мг, 0,38 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (3 мг, 0,004 ммоль) и карбонат калия (15,6 мг, 0,11 ммоль) суспендировали в диоксане (0,7 мл) и воде (0,07 мл). Суспензию продували газообразным азотом в течение 5 минут и затем нагревали при 95 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегида) (20 мг, 82%).

6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегид) (20 мг, 0,031 ммоль) приводили во взаимодействие в соответствии со с использованием общей методики G восстановительного аминирования с получением 9 мг указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,04 (с, 2H), 7,47 (дд, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,65 (с, 4H), 4,29 (дтд, *J* = 9,4, 6,3, 3,0 Гц, 2H), 4,21 (с, 4H), 4,13 (с, 6H), 3,23 (дд, *J* = 12,7,

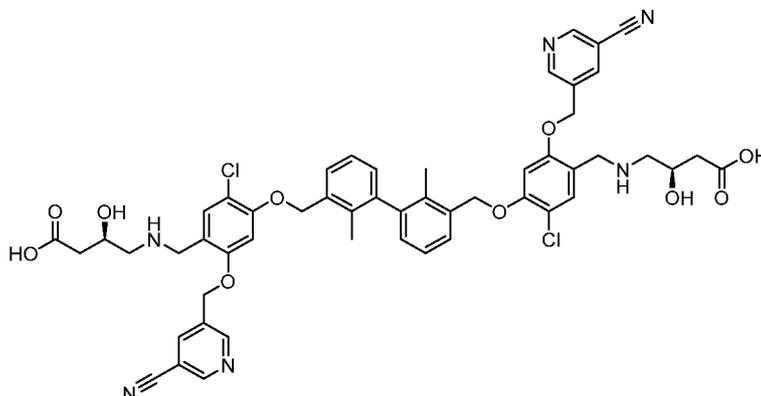
3,1 Гц, 2H), 3,02 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 2H), 2,55 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,06 (с, 6H). МС (m/z) 854,996 (M+H)+.

**Пример 161: (2R,2'R)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-  
фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-гидроксипропановая кислота)**



(2R,2'R)-3,3'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-  
гидроксипропановую кислоту) получали, Используя общую методику В восстановительного  
10 аминирования, используя (R)-3-амино-2-гидроксипропановую кислоту вместо (S)-4-амино-3-  
гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,96 (д,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 8,92 (д,  $J =$   
2,0 Гц, 2H), 8,37 (т,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 7,51 (с, 2H), 7,47 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,26 (т,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,12  
(д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,08 (с, 2H), 5,38 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,40 (дд,  $J = 8,7, 4,0$  Гц, 2H), 4,26 (д,  $J = 1,7$   
Гц, 4H), 3,36 (дд,  $J = 12,9, 4,0$  Гц, 2H), 3,17 (дд,  $J = 12,9, 8,7$  Гц, 2H), 2,08 (с, 6H). ЭР/МС (M+1):  
15 961,4.

**Пример 162: (3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-  
фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**

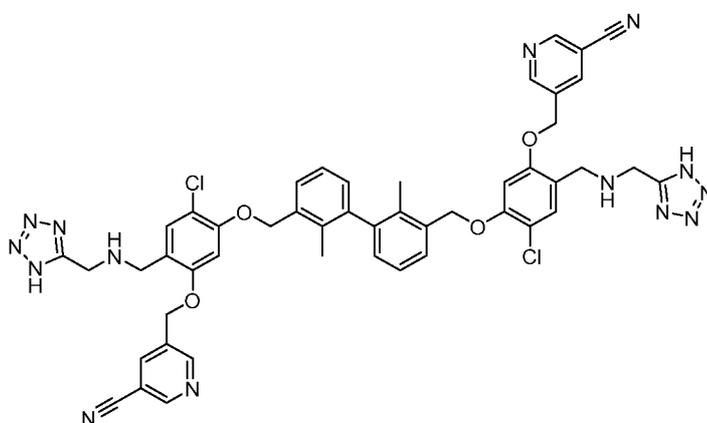


(3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
20

гидроксibuтановую кислоту) получали с использованием общей методики А восстановительного аминирования, используя (*R*)-4-амино-3-гидроксibuтановую кислоту вместо (*S*)-4-амино-3-гидроксibuтановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,37 (т, J = 2,0 Гц, 2H), 7,51 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,27 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,15 – 7,09 (м, 2H), 7,07 (с, 2H), 5,37 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,23 (м, 5H), 3,20 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 2,97 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,52 (дд, J = 6,3, 1,2 Гц, 4H), 2,08 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 989,1.

**Пример 163: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-(((1H-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-4-хлор-3,1-**

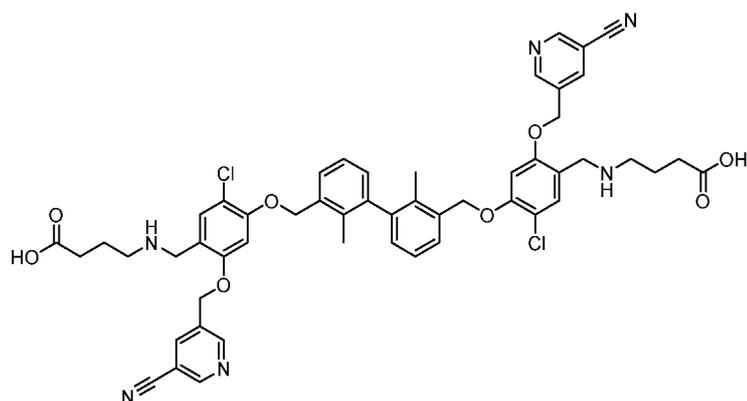
**фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(((1H-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-4-хлор-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)**



5,5'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-(((1H-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-4-хлор-3,1-

фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил получали с использованием общей методики А восстановительного аминирования, используя (1H-тетразол-5-ил)метанамин вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксibuтановой кислоты и не используя триэтиламин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,92 (дд, J = 5,8, 2,0 Гц, 4H), 8,34 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 7,52 (с, 2H), 7,46 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,12 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,06 (с, 2H), 5,34 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,58 (с, 4H), 4,37 (с, 4H), 2,07 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 948,9.

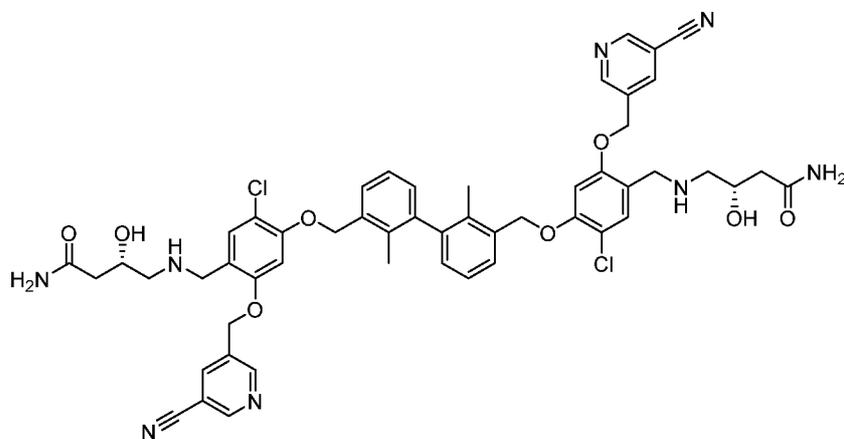
**Пример 164: 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандил))димасляная кислота**



4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))димасляную кислоту получали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя 4-аминобутановую кислоту вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,36 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 7,50 (с, 2H), 7,46 (дд, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,12 (дд, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,06 (с, 2H), 5,38 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,20 (с, 4H), 3,12 – 3,03 (м, 4H), 2,41 (т, J = 6,9 Гц, 4H), 2,07 (с, 6H), 1,97 – 1,86 (м, 4H). ЭР/МС (M+1): 957,2.

10

**Пример 165: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутанамид)**



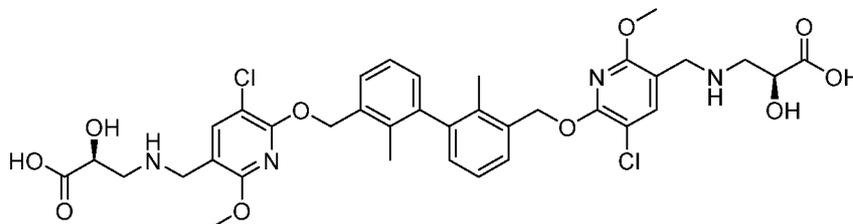
15

(3*S*,3'*S*)-4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутанамид) получали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя (*S*)-4-амино-3-гидроксибутанамид вместо (3*S*)-4-амино-3-

20

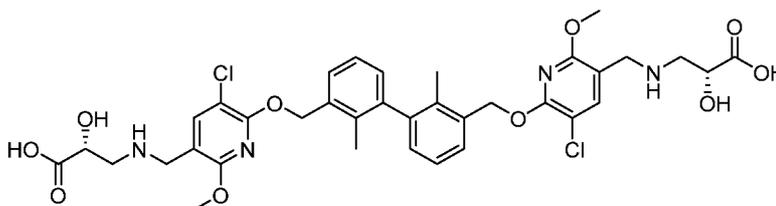
гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,39 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 7,50 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,30 – 7,23 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,07 (с, 2H), 5,37 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,28 – 4,14 (м, 6H), 3,22 – 3,17 (м, 1H), 3,04 – 2,93 (м, 2H), 2,45 (дд, J = 6,0, 2,2 Гц, 4H), 2,08 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 987,1.

Пример 166: (2*S*,2'*S*)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(2-гидроксипропановая кислота) (или (2*S*,2'*S*)-3,3'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 5 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(2-гидроксипропановая кислота))



(2*S*,2'*S*)-3,3'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(2-гидроксипропановую  
 кислоту) получали с использованием общей методики G восстановительного аминирования,  
 10 используя l-изосерин вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксипропановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,12 – 7,04 (м, 2H), 5,59 (с,  
 4H), 4,42 (дд, J = 8,7, 4,0 Гц, 2H), 4,18 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,38 (дд, J = 12,9, 4,0 Гц, 2H), 3,19 (дд, J  
 = 12,9, 8,7 Гц, 2H), 2,09 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 759,0.

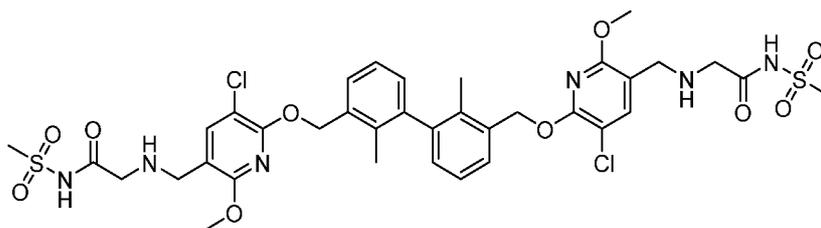
Пример 167: (2*R*,2'*R*)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 15 диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(2-гидроксипропановая кислота) (или (2*R*,2'*R*)-3,3'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(2-гидроксипропановая кислота))



(2*R*,2'*R*)-3,3'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(2-гидроксипропановую  
 кислоту) получали с использованием общей методики G восстановительного аминирования,  
 используя d-изосерин вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксипропановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H),  
 20 5,59 (с, 4H), 4,44 (дд, J = 8,8, 3,9 Гц, 2H), 4,18 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,39 (дд, J = 12,9, 3,9 Гц, 2H),  
 25 3,19 (дд, J = 12,9, 8,8 Гц, 2H), 2,09 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 758,9.

Пример 168: 2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(*N*-  
 (метилсульфонил)ацетамид) (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-

диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(N-(метилсульфонил)ацетамид))

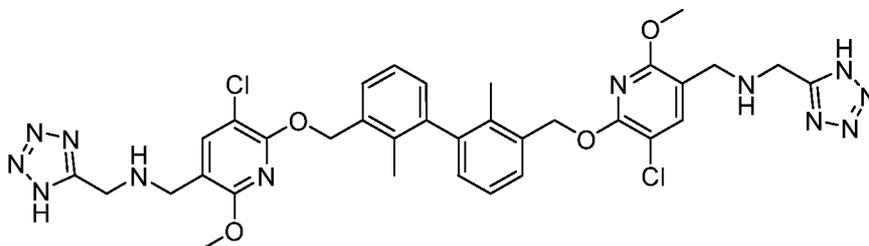


5 Бензил-(2-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)карбамат: карбонилдиимидазол (1,55 г, 956 ммоль) добавляли к раствору ((бензилокси)карбонил)глицинов (2,00 г, 9,56 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Наблюдали умеренное выделение газа. Через 30 минут раствор нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 часа. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли метилсульфонамид (0,909 г, 9,56 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли раствор 1,8-  
10 диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ене в тетрагидрофуране (5 мл). Через 22 часа реакционную смесь выливали в ледяной 0,75 н. раствор хлористоводородной кислоты (100 мл). Постепенно образовывалось твердое вещество. Твердое вещество выделяли фильтрованием с промыванием водой. Твердое вещество сушили под вакуумом с получением бензил-(2-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)карбамата.

15 2-Амино-N-(метилсульфонил)ацетамид: 10% палладий на углеводе (746 мг, 0,701 ммоль) добавляли к раствору бензил-(2-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)карбамата (2,008 г, 7,01 ммоль) в этаноле (30 мл). Атмосферу меняли на водород (из баллона). После перемешивания в течение 1 часа в осадок выпадало твердое вещество. Удаляли водород. Твердое вещество удаляли фильтрованием через целит (вместе с катализатором). Твердое вещество промывали водой (30  
20 мл). Водную фазу фильтровали через шприц-фильтр и лиофилизировали с получением 2-амино-N-(метилсульфонил)ацетамида.

2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен)бис(азандиил)бис(N-(метилсульфонил)ацетамид) получали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя 2-амино-N-(метилсульфонил)ацетамид вместо (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,80 (с, 2H), 7,47 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,19 (с, 4H), 4,06 (с, 6H), 3,90 (с, 4H), 3,24 (с, 6H), 2,09 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 853,1.

**Пример 169:** 1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((1*H*-тетразол-5-ил)метил)метанамина) (или 1,1'-(6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((1*H*-тетразол-5-ил)метил)метанамина))



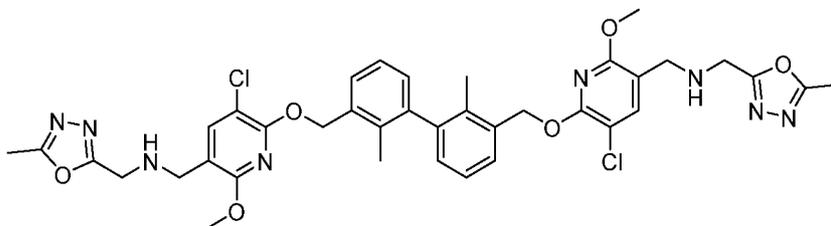
5

1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((1*H*-тетразол-5-ил)метил)метанамина) получали с использованием общей методики А восстановительного аминирования, используя (1*H*-тетразол-5-ил)метанамина вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, не используя триэтиламин и добавляя дихлорметан в равном соотношении к диметилформамиду (0,0125 М). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2Н), 7,50 – 7,44 (м, 2Н), 7,24 (тд, J = 7,6, 0,7 Гц, 2Н), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2Н), 5,59 (с, 4Н), 4,57 (с, 4Н), 4,27 (с, 4Н), 4,03 (с, 6Н), 2,08 (с, 6Н). ЭР/МС (M+1): 747,3.

10

**Пример 170:** 1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)метанамина) (или 1,1'-(6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)метанамина))

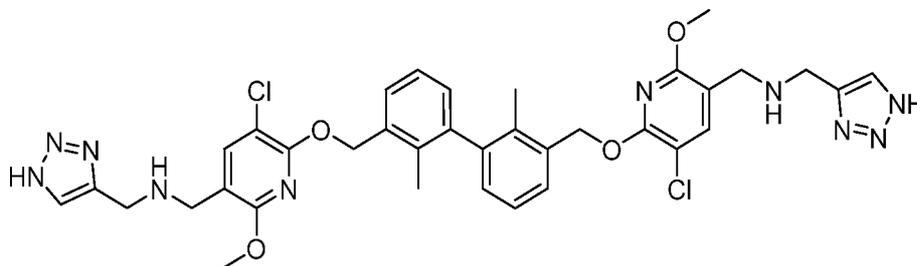
15



1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)метанамина) получали с использованием общей методики А восстановительного аминирования, используя (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамина вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2Н), 7,47 (дд, J = 7,5, 1,3 Гц, 2Н), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,08 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2Н), 5,60 (с, 4Н), 4,56 (с, 4Н), 4,30 (с, 4Н), 4,05 (с, 6Н), 2,56 (с, 6Н), 2,09 (с, 6Н). ЭР/МС (M+1): 775,2.

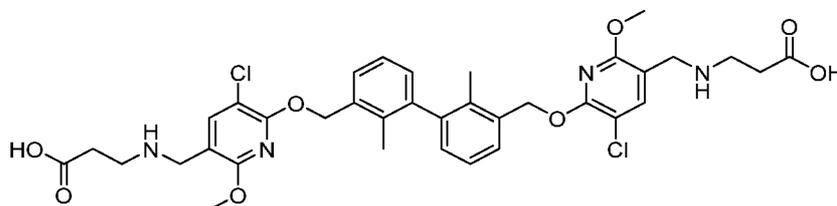
20

**Пример 171:** 1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)метанамина) (или 1,1'-(6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)метанамина))



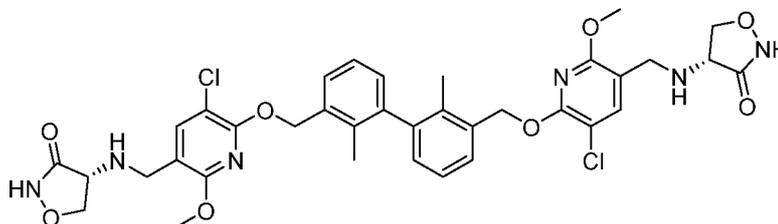
5  
1,1'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(*N*-((1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)метанамина) получали с использованием общей методики А восстановительного аминирования, используя гидрохлорид (1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты и добавляя  
10 дихлорметан в равном соотношении к диметилформамиду (0,0125 М). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,79 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,39 (с, 4H), 4,18 (с, 4H), 4,03 (с, 6H), 2,08 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 745,0.

**Пример 172:** 3,3'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионовая кислота



15  
3,3'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропионовую кислоту получали с использованием общей методики Г восстановительного аминирования, используя 3-аминопропановую кислоту вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,15 (с, 4H), 4,06 (с, 6H), 3,27 (т, J = 6,5 Гц, 4H), 2,75 (т, J = 6,5 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 726,9.

Пример 173: (4*R*,4'*R*)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(изоксазолидин-3-он) (или (4*R*,4'*R*)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-  
 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 5 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(изоксазолидин-3-он))



(4*R*,4'*R*)-4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(изоксазолидин-3-он) получали  
 с использованием общей методики А восстановительного аминирования, используя (*R*)-4-  
 10 аминоизоксазолидин-3-он вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты и добавляя  
 дихлорметан в равном соотношении к диметилформамиду (0,0125 М). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  
 метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,82 (с, 2Н), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2Н), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,07 (дд, J = 7,6, 1,4  
 Гц, 2Н), 5,60 (с, 4Н), 4,70 (дд, J = 9,7, 8,0 Гц, 2Н), 4,51 (т, J = 8,1 Гц, 2Н), 4,45 – 4,32 (м, 4Н), 4,21  
 (д, J = 13,3 Гц, 2Н), 4,05 (с, 6Н), 2,08 (с, 6Н). ЭР/МС (M+1): 752,8.

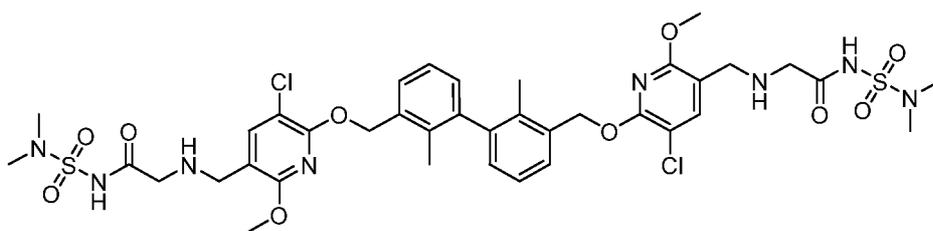
Пример 174: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-  
 хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(*N,N,N*-  
 диметилсульфамоил)ацетамид)-2-амино-*N,N,N*-диметилсульфамоил)ацетамид (или 2,2'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-  
 20 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(*N,N,N*-  
 диметилсульфамоил)ацетамид))



Бензил-(2-((*N,N*-диметилсульфамоил)амино)-2-оксоэтил)карбамат: карбонилдиимдазол  
 (1,55 г, 9,56 ммоль) добавляли к раствору ((бензилокси)карбонил)глицина (2,00 г, 9,56 ммоль) в  
 тетрагидрофуране (40 мл). Наблюдали умеренное выделение газа. Через 30 минут раствор  
 25 нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 часа. Раствор охлаждали до  
 комнатной температуры и добавляли *N,N*-диметилсульфамид (1,18 г, 9,56 ммоль). Раствор

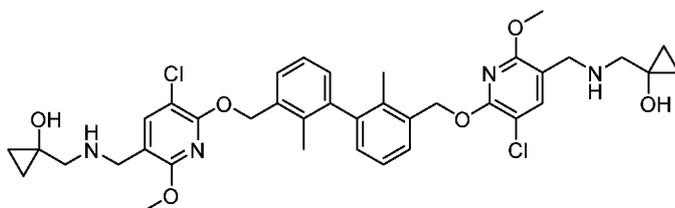
перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли раствор 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ена в тетрагидрофуране (5 мл). Через 22 часа реакционную смесь выливали в ледяной 0,75 н. раствор хлористоводородной кислоты (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением бензил-(2-((*N,N*-диметилсульфамоил)амино)-2-оксоэтил)карбамата.

2-Амино-*N*-(*N,N*-диметилсульфамоил)ацетамид: 10% палладий на углеводе (628 мг, 0,590 ммоль) добавляли к раствору бензил-(2-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)карбамата (1,86 г, 5,90 ммоль) в этаноле (30 мл). Атмосферу меняли на водород (из баллона). После перемешивания в течение 1 часа в осадок выпадало твердое вещество. Удаляли водород. Твердое вещество удаляли фильтрованием через целит (вместе с катализатором). Твердое вещество промывали водой (30 мл). Водную фазу фильтровали через шприц-фильтр и лиофилизировали с получением 2-амино-*N*-(*N,N*-диметилсульфамоил)ацетамида.



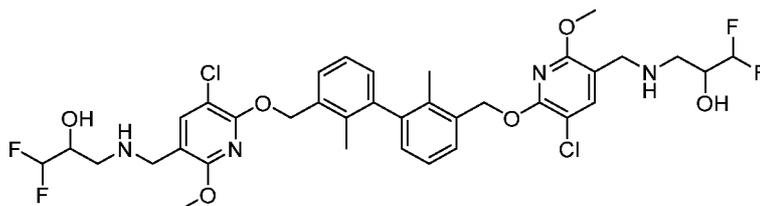
2,2'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(*N,N,N*-диметилсульфамоил)ацетамид) получали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя 2-амино-*N*-(*N,N*-диметилсульфамоил)ацетамид вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксипропановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,80 (с, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,19 (с, 4H), 4,06 (с, 6H), 3,90 (с, 4H), 2,90 (с, 12H), 2,09 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 910,9.

Пример 175: 1,1'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(циклопропан-1-ол) (или 1,1'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(циклопропан-1-ол))



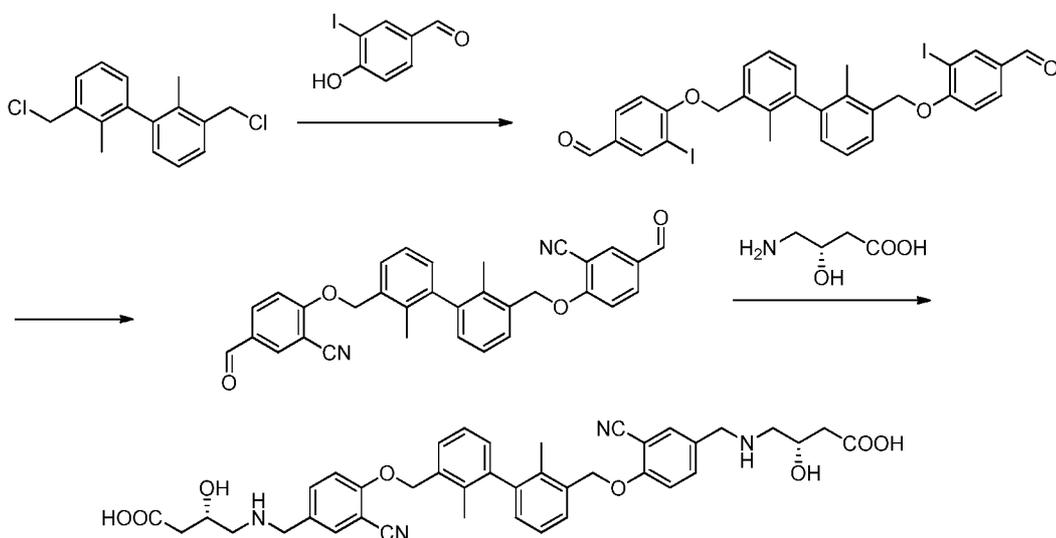
1,1'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(циклопропан-1-ол) получали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя 1- (аминометил)циклопропан-1-ол вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, метанол вместо этанола и не используя гидроксид калия. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,11 – 7,04 (м, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,21 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,12 (с, 5H), 2,09 (с, 6H), 0,93 – 0,85 (м, 4H), 0,74 – 0,66 (м, 4H). ЭР/МС (M+1): 722,9.

**Пример 176:** 3,3'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(1,1-дифторпропан-2-ол) (или 3,3'-((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(1,1-дифторпропан-2-ол))



3,3'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(1,1-дифторпропан-2-ол) получали с использованием общей методики A восстановительного аминирования, используя гидрохлорид 3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола вместо (3*S*)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, диизопропилэтиламин вместо триэтиламина и добавляя этанол в равном соотношении к диметилформамиду (0,0125 M). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 5,98 – 5,66 (м, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,18 (д, J = 1,3 Гц, 4H), 4,17 – 4,05 (м, 2H), 4,05 (с, 6H), 3,24 (дд, J = 12,8, 3,3 Гц, 2H), 3,12 (дд, J = 13,0, 9,9 Гц, 2H), 2,09 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 770,8.

**Пример 177:** (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-циано-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)



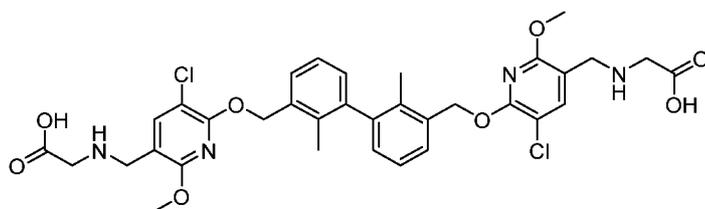
Суспензию 3,3'-бис(хлорметил)-2,2'-диметил-1,1'-бифенила (100 мг, 0,358 ммоль), 4-гидрокси-3-йодбензальдегида (266 мг, 1,07 ммоль), карбоната цезия (350 мг, 1,07 ммоль) и йодида натрия (161 мг, 1,07 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 20 °С в течение 20 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-50% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-йодбензальдегида).

4,4'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-йодбензальдегид) (75 мг, 0,107 ммоль) и цианид меди (I) (24 мг, 0,267 ммоль) объединяли с диметилформамидом (2 мл) и нагревали при 140 °С в течение 20 минут в микроволновом реакторе. Реакционная смесь содержала моно-CN и требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Образовывалось твердое вещество, которое удаляли фильтрованием. Органическую фазу промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-формилбензонитрила).

(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-циано-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту) получали с использованием общей методики А восстановительного аминирования, используя глицин (10 экв.) вместо (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты (6 экв.) и используя 10 экв. триметиламина вместо 6 экв. в течение времени реакции 16 часов. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,80 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 7,77 (дд, J = 8,8, 2,3 Гц, 2H), 7,52 – 7,47 (м, 2H), 7,44 (д, J = 8,8 Гц, 2H),

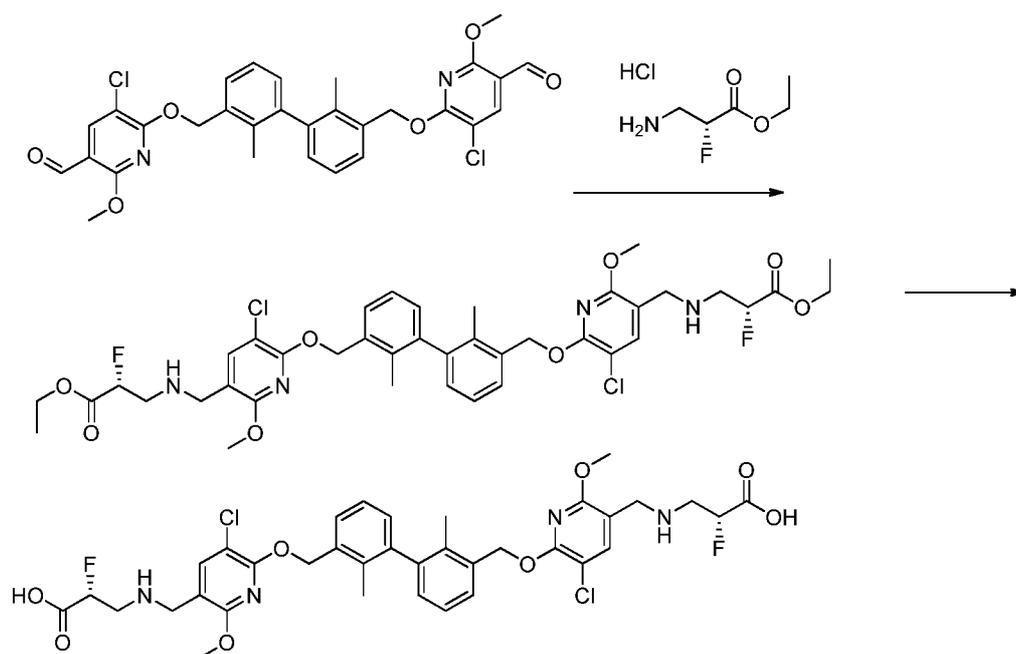
7,28 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,16 – 7,09 (м, 2H), 5,36 (с, 4H), 4,33 – 4,24 (м, 1H), 4,23 (с, 4H), 3,20 (дд, J = 12,6, 3,1 Гц, 2H), 3,01 (дд, J = 12,4, 9,5 Гц, 2H), 2,54 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 707,1.

Пример 178: 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)диуксусная кислота (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))диуксусная кислота)



2,2'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)диуксусную кислоту получали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя глицин вместо (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,80 (с, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,18 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,87 (с, 4H), 2,09 (с, 6H). ЭР/МС (M+1): 698,8.

Пример 179: (2R,2'R)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)бис(2-фторпропановая кислота) (или (2R,2'R)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-фторпропановая кислота))

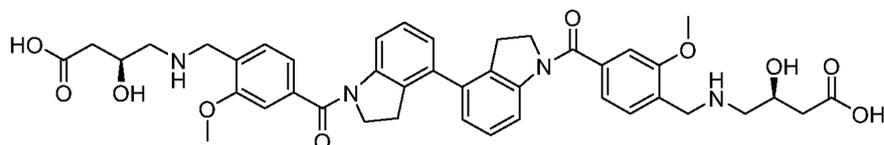


20

Диэтил-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))(2R,2'R)-бис(2-фторпропаноат), бис-соль с трифторуксусной кислотой, получали с использованием общей методики G  
восстановительного аминирования, используя гидрохлорид этил-(R)-3-амино-2-фторпропаноата  
5 вместо (3S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты.

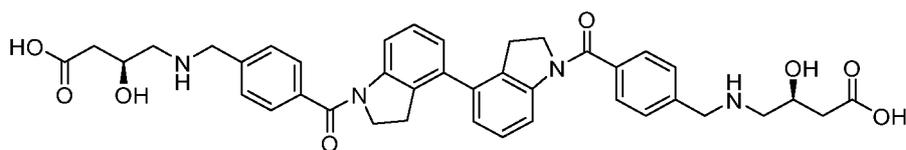
Раствор гидроксида лития (4,57 мг, 0,191 ммоль) в воде (0,5 мл) добавляли к раствору диэтил-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))(2R,2'R)-бис(2-фторпропаноата), бис-соли с трифторуксусной кислотой (20 мг, 0,0191 ммоль), в метаноле. Через 1 час добавляли  
10 трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и удаляли ~ половину растворителя при пониженном давлении. Раствор подвергали препаративной ВЭЖХ (элюент: 0,1% трифторуксусной кислоты/0,1 ацетонитрил). Чистые фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (2R,2'R)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
15 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-фторпропановой кислоты). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,82 (с, 2H), 7,50 – 7,43 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 5,36 (дд, J = 8,4, 3,2 Гц, 1H), 5,24 (дд, J = 8,3, 3,4 Гц, 1H), 4,21 (с, 4H), 4,06 (с, 6H), 3,69 – 3,45 (м, 4H), 2,08 (с, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -195,66. ЭР/МС (M+1): 762,9.

**Пример 180: (3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-метокси-4,1-  
20 фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



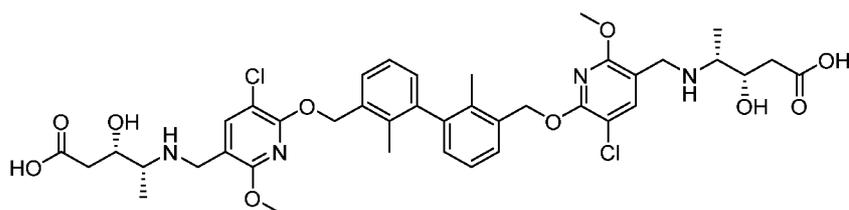
В круглодонной колбе растворяли 4,4'-([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-метоксибензальдегид) (27,00 мг, 0,048 ммоль) в смеси 12,00 мл метанола и 1,20 мл уксусной кислоты. К полученному раствору добавляли (3S)-4-амино-3-гидроксимасляную кислоту (18,00  
25 мг, 0,151 ммоль) при комнатной температуре. Колбу закрывали и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученному раствору добавляли 2-метилпиридин-боран (16,00 мг, 0,150 ммоль) при комнатной температуре. Колбу закрывали и перемешивали смесь при комнатной температуре еще 2 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали  
30 обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации (3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-метокси-4,1-фенилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановой кислоты) в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (с, 1H), 7,60 - 7,46 (м, 1H), 7,36 - 7,18 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 4,41 - 4,23 (м, 3H), 4,07 (с, 2H), 4,03 - 3,87 (м, 3H), 3,26 - 3,16 (м, 1H), 3,01 (дк, J = 22,1, 9,0, 7,1 Гц, 3H), 2,55 (к, J = 5,4 Гц, 2H). ЭР/МС M<sup>+1</sup>: 767,33.

**Пример 181: (3S,3'S)-4,4'-(((([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



В круглодонной колбе растворяли 4,4'-([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-метоксибензальдегид) (22,00 мг, 0,044 ммоль) в смеси 5,00 мл метанола и 5,50 мл уксусной кислоты. К полученному раствору добавляли (3S)-4-амино-3-гидроксимасляную кислоту (16,00 мг, 0,13 ммоль) при комнатной температуре. Колбу закрывали и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученному раствору добавляли 2-метилпиридинборан (14,00 мг, 0,013 ммоль) при комнатной температуре. Колбу закрывали и перемешивали смесь при комнатной температуре еще 2 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации (3S,3'S)-4,4'-(((([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановой кислоты) в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,65 - 8,51 (м, 1H), 8,27 (тд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,77 - 7,57 (м, 5H), 4,25 (с, 3H), 4,03 (с, 2H), 3,17 (дд, J = 12,6, 3,0 Гц, 1H), 3,03 - 2,90 (м, 3H), 2,52 (т, J = 6,2 Гц, 2H). ЭР/МС M<sup>+</sup>: 707,31.

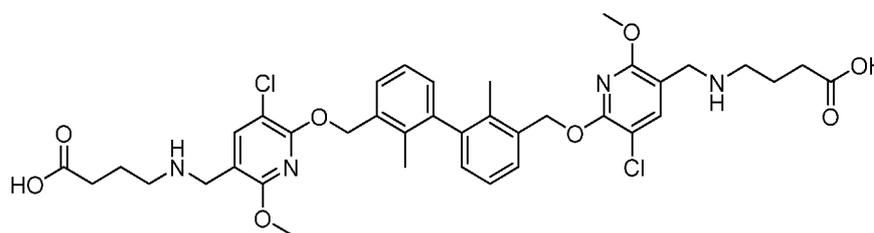
**Пример 182: (3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипентановая кислота) (или (3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-((((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипентановая кислота))**



В круглодонной колбе растворяли HCl соль (3S)-4-амино-3-гидрокси-4-метилмасляной кислоты (183,77 мг, 1,08 ммоль) в 6,0 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивали раствор в течение 5 минут при комнатной температуре. К полученному раствору добавляли 6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (63,00 мг, 0,108 ммоль) при комнатной температуре, затем триэтиламин (0,100 мл). Колбу закрывали и перемешивали раствор при комнатной температуре. Через 30 минут к смеси добавляли цианоборгидрид натрия (68,00 мг, 1,08 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (230,00 мг, 1,08 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали раствор еще 4 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной

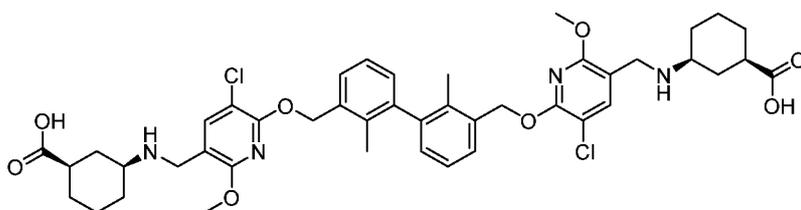
кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации (3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-  
((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипентановой кислоты) в  
5 виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,82 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,24  
(т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,43 (тд, J = 6,6, 2,8 Гц, 1H), 4,17 (д, J =  
2,6 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,39 (кд, J = 6,7, 2,7 Гц, 1H), 2,53 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,31 (д, J  
= 6,8 Гц, 3H). ЭР/МС M<sup>+</sup>: 815,28.

**Пример 183: 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))димасляная кислота (или  
10 4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-  
метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))димасляная кислота)**



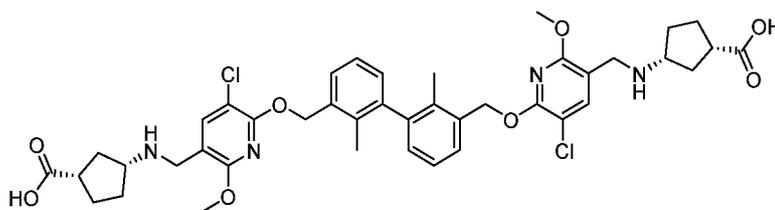
В круглодонной колбе растворяли (3S)-4-амино-3-гидрокси-4-метилмасляную кислоту  
(124,15 мг, 1,20 ммоль) в 6,0 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивали раствор в  
15 течение 5 минут при комнатной температуре. К полученному раствору добавляли 6,6'-(((2,2'-  
диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид)  
(70,00 мг, 0,120 ммоль) при комнатной температуре. Используя общую методику С  
восстановительного аминирования, после лиофилизации получали 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-  
бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
20 диил))бис(метилен))бис(азандиил))димасляную кислоту (8,00, 0,01 ммоль) в виде бис-ТФК соли.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,80 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 1H),  
7,07 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,19 - 3,03 (м, 2H), 2,98 (с, 1H),  
2,85 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 2,46 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,96 (дт, J = 14,8, 7,2 Гц, 2H). ). ЭР/МС  
M<sup>+</sup>: 755,26.

**Пример 184: (1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
25 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклогексан-1-карбоновая кислота) (или  
(1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
30 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклогексан-1-карбоновая кислота))**



В круглодонной колбе растворяли (3S)-4-амино-3-гидрокси-4-метилмасляную кислоту (123,15 мг, 0,86 ммоль) в 3,0 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивали раствор в течение 5 минут при комнатной температуре. К полученному раствору добавляли 6,6'-(((2,2'-  
 5 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (50,00 мг, 0,086 ммоль) при комнатной температуре. Используя общую методику С восстановительного аминирования, после лиофилизации получали (1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-((((2,2'-  
 10 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклогексан-1-карбоновую кислоту) (20,00 мг, 0,02 ммоль) в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,30 - 3,11 (м, 1H), 2,53 - 2,35 (м, 2H), 2,18 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 2,11 - 1,87 (м, 5H), 1,67 - 1,16 (м, 4H). ). ЭР/МС M<sup>+</sup>: 835,32.

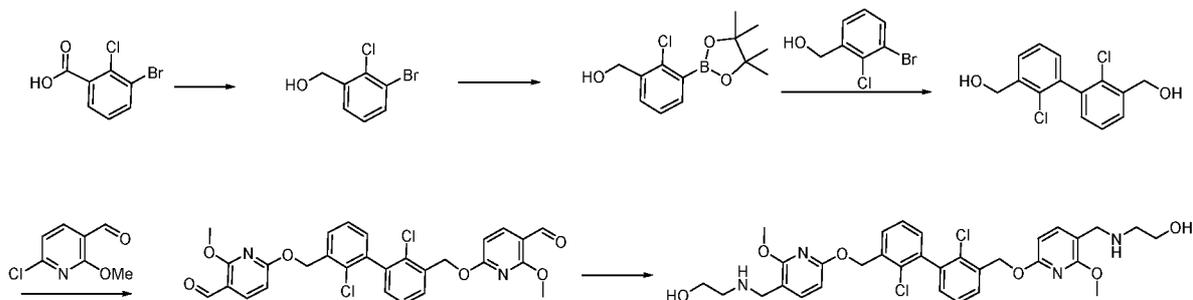
**Пример 185: (1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 15 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопентан-1-карбоновая кислота) (или  
 (1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 20 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопентан-1-карбоновая кислота))**



В круглодонной колбе растворяли (3S)-4-амино-3-гидрокси-4-метилмасляную кислоту (37,00 мг, 0,28 ммоль) в 3,0 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивали раствор в течение 5 минут при комнатной температуре. К полученному раствору добавляли 6,6'-(((2,2'-  
 25 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (50,00 мг, 0,086 ммоль) при комнатной температуре. Используя общую методику С восстановительного аминирования, после лиофилизации получали (1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-((((2,2'-  
 диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 30 диил)бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклопентан-1-карбоновую кислоту) (35,00 мг, 0,04 ммоль) в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,74

- 3,60 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,85 (д, J = 0,7 Гц, 2H), 2,38 (дт, J = 13,6, 7,7 Гц, 1H), 2,22 (дд, J = 13,6, 6,9 Гц, 1H), 2,12 - 1,95 (м, 7H), 1,83 (дд, J = 13,8, 7,0 Гц, 1H). ЭР/МС M<sup>+</sup>: 807,29.

**Пример 186: 2,2'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол) (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол))**



Стадия 1: (3-Бром-2-хлорфенил)метанол: к раствору 3-бром-2-хлорбензойной кислоты (4,128 г, 17,5 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли комплекс боран-диметилсульфоксида (1,6 мл) при 0 °С. После завершения добавления смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в воду. Водный слой экстрагировали ДХМ и сушили объединенные органические слои (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), а растворитель удаляли в вакууме с получением продукта.

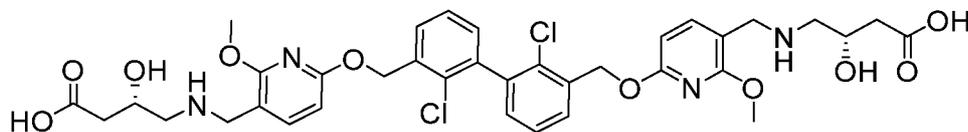
Стадия 2: (2-Хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол: диоксан (30 мл) загружали в круглодонную колбу и пропускали пузырьки азота в течение 10 минут. Добавляли (3-бром-2-хлорфенил)метанол (2 г, 9,03 ммоль) и некоторое время пропускали пузырьки азота. Добавляли ацетат калия (2,66 г, 27,1 ммоль). Добавляли бис(пинаколато)дибор (3,67 г, 23,87 ммоль) и затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,66 г, 1,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой целита и промывали слой целита этилацетатом. Объединенные органические части концентрировали под вакуумом с получением черного пастообразного остатка. Неочищенный остаток очищали на силикагелевой колонке, используя 5-30% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде твердого вещества.

Стадия 3: (2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанол: раствор (3-бром-2-хлорфенил)метанола (600 мг, 2,71 ммоль), (2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (728 мг, 2,71 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (936 мг, 6,77 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (2,3 мл) продували азотом в течение 5 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. ДХМ (198 мг, 0,27 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой целита MeOH. Фильтрат концентрировали досуха и очищали остаток на силикагелевой колонке, используя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

Стадия 4: 6,6'-(((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегид): смесь карбоната цезия (1,3 г, 4,04 ммоль), ацетата палладия (II) (46 мг, 0,20 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (трет-бутил-Xphos) (171 мг, 0,40 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (434 мг, 2,53 ммоль) и (2,2'-дихлор-[1,1'-  
5 бифенил]-3,3'-диил)диметанола (286 мг, 1,01 ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали при 85 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и очищали колоночной хроматографией (1% этилацетат/гексаны-50% этилацетат/гексаны) с получением продукта в виде твердого вещества.

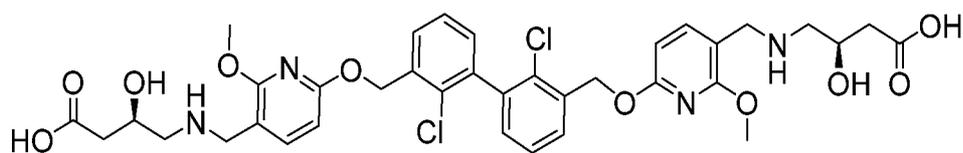
Стадия 5: 2,2'-((((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол): указанное соединение  
10 получали с использованием общей методики E восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,83 - 8,59 (м, 4H), 7,77 (д, 2H), 7,61 (дд, 2H), 7,44 (т, 2H), 7,30 (дд, 2H), 6,56 (д, 2H), 5,58 - 5,44 (м, 4H), 4,04 (д, 4H), 3,87 (с, 6H), 3,64 (т, 4H), 2,95 (т, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 643,2; найдено: 643,1.

**Пример 187: (3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
15 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
(((6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-  
6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



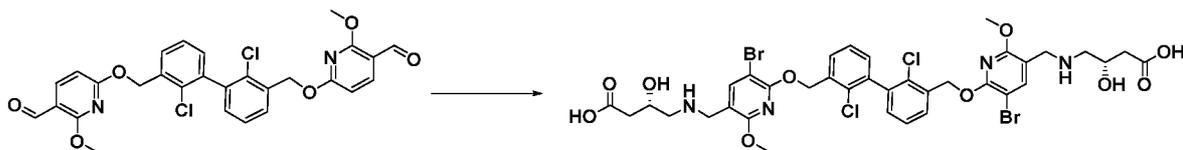
Восстановительным аминированием 6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
20 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида с использованием (S)-4-амино-3-  
гидроксибутановой кислоты, с использованием общей методики E восстановительного  
аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,77 –  
8,49 (м, 4H), 7,77 (д, 2H), 7,71 – 7,53 (м, 4H), 7,45 (т, 2H), 7,30 (дд, 2H), 6,56 (д, 2H), 5,65 – 5,40 (м,  
25 4H), 4,15 (д, 2H), 4,04 (д, 4H), 3,87 (с, 6H), 2,98 (с, 2H), 2,86 (д, 2H), 2,60 (с, 2H), 2,46 – 2,27 (м, 4H).  
ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 759,2,2; найдено: 759,1.

**Пример 188: (3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
20 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3R,3'R)-4,4'-  
30 (((6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-  
6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



Восстановительным аминированием 6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида с использованием (R)-4-амино-3-  
 гидроксипропановой кислоты, с использованием общей методики E восстановительного  
 5 аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,71  
 (д, 2H), 7,58 (дд, 2H), 7,38 (т, 2H), 7,23 (дд, 2H), 6,55 (д, 2H), 5,59 (д, 4H), 4,28 (м, 2H), 4,17 (с, 4H),  
 3,97 (д, 6H), 3,19 (дд, 2H), 2,98 (дд, 2H), 2,54 (д, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для  
 C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 759,2; найдено: 759,0.

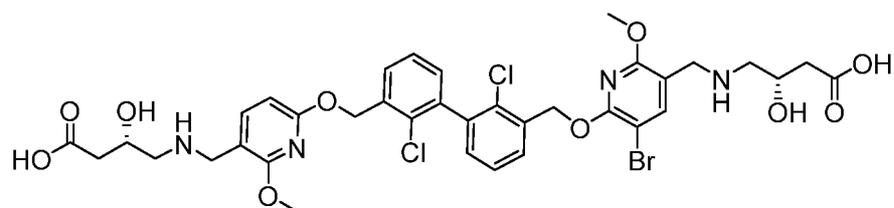
**Пример 189: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 10 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота))**



15 Стадия 1. 6,6'-(((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
 метоксиникотинальдегид (60 мг, 0,11 ммоль) взвешивали в небольшой колбе и добавляли ДХМ  
 (1,5 мл) до полного растворения твердого вещества. Реакционную смесь разбавляли 1,5 мл ДМФА  
 и обрабатывали NBS (43 мг, 0,24 ммоль) и 10% мол. ТФК (0,085 мл, 1% раствор в ДМФА). Через  
 5 часов реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 5% раствором тиосульфата натрия.  
 20 Органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток  
 использовали на следующей стадии в неочищенном виде, без дополнительной очистки.

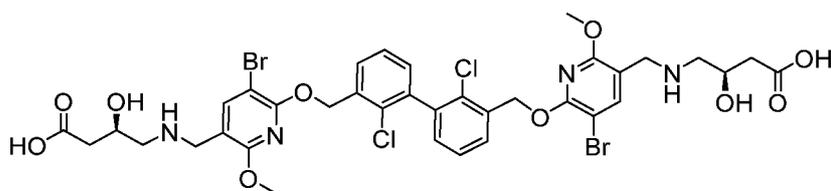
Стадия 2: Восстановительным аминированием 6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида с использованием (S)-4-амино-3-  
 гидроксипропановой кислоты, с использованием общей методики G восстановительного  
 25 аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,99  
 (с, 2H), 7,63 (дд, 2H), 7,41 (т, 2H), 7,26 (дд, 2H), 5,67 (д, 4H), 4,28 (м, 2H), 4,16 (с, 4H), 3,99 (с, 6H),  
 3,21 (дд, 2H), 3,00 (дд, 2H), 2,54 (д, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для  
 C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 915,0; найдено: 916,7.

**Пример 190: (S)-4-(((6-((3'-(((3-Бром-5-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-6-  
 30 метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-  
 метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



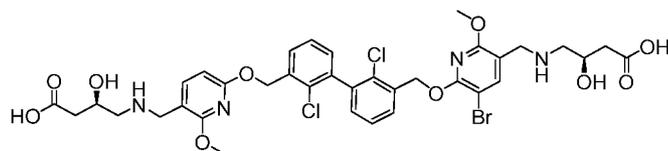
Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта из примера 189. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,98 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,66 – 7,55 (м, 2H), 7,40 (м, 2H), 7,30 – 7,20 (м, 2H), 6,55 (д, 1H), 5,67 (д, 2H), 5,63 – 5,54 (м, 2H), 4,37 – 4,22 (м, 2H), 4,16 (д, 4H), 3,98 (д, 6H), 3,20 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,54 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 837,1; найдено: 838,8.

**Пример 191: (3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(3-гидроксибутановая кислота))**



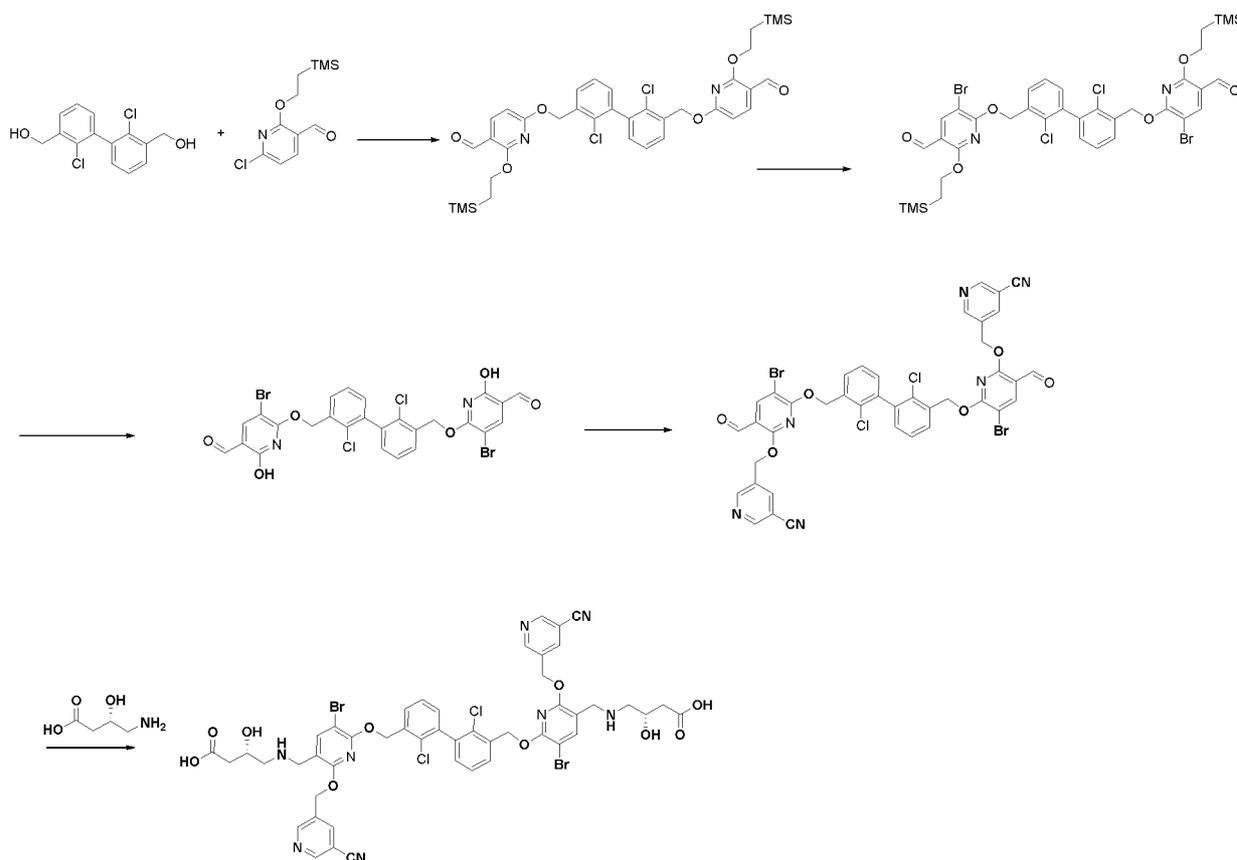
Восстановительным аминированием 6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(2-метоксиникотинальдегида с использованием (R)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, с использованием общей методики G восстановительного аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,98 (с, 2H), 7,63 (дд, 2H), 7,41 (т, 2H), 7,26 (дд, 2H), 5,77 – 5,53 (м, 4H), 4,40 – 4,23 (м, 2H), 4,16 (с, 4H), 3,21 (дд, 2H), 3,00 (дд, 2H), 2,54 (д, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 915,0; найдено: 917,0.

**Пример 192: (R)-4-(((6-(((3'-(((3-Бром-5-(((R)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта из примера 191. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,98 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,40 (дт, 2H), 7,24 (дт, 2H), 6,55 (д, 1H), 5,67 (д, 2H), 5,63 – 5,53 (м, 2H), 4,28 (м, 2H), 4,16 (д, 4H), 3,98 (д, 6H), 3,20 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,54 (дд, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для

Пример 193: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-  
диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
5 (((6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-  
цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
гидроксибутановая кислота))



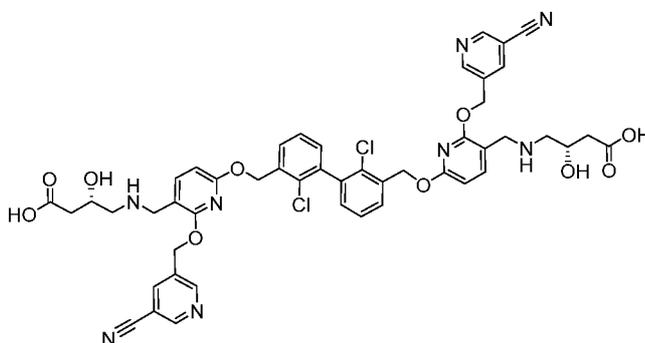
Стадия 1: 6,6'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-  
10 (триметилсилил)этокси)никотинальдегид): смесь карбоната цезия (2,75 г, 8,47 ммоль), ацетата  
палладия (II) (95 мг, 0,42 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (трет-  
бутил-Xphos) (225 мг, 0,53 ммоль), 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (1,256 г,  
4,87 ммоль) и (2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанола (600 мг, 2,12 ммоль) в толуоле (6  
мл) нагревали при 95 °С в закрытой пробирке. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали и  
15 фильтровали через слой целита и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали и очищали  
остаток колоночной хроматографией, используя 10% – 20% этилацетата в гексанах, с получением  
продукта.

Стадия 2: 6,6'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-  
2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид): 6,6'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
20 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид) (726 мг)  
суспендировали в 4,5 мл АсОН и обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут. Добавляли



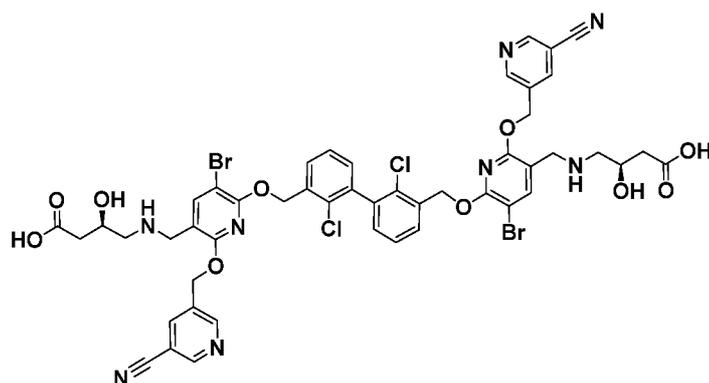
Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта из примера 193. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,93 – 8,72 (м, 4H), 8,32 – 8,18 (м, 2H), 7,84 – 7,70 (м, 2H), 7,66 – 7,43 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,30 – 7,13 (м, 2H), 6,68 – 6,53 (м, 1H), 5,73 – 5,36 (м, 8H), 4,37 – 4,09 (м, 6H), 3,27 – 2,93 (м, 4H), 2,53 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>43</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>: 1041,2; найдено: 1042,9.

**Пример 195: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



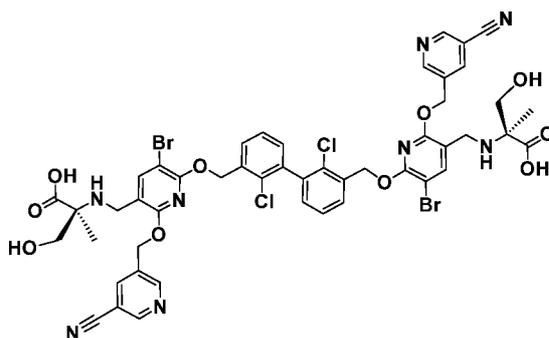
Восстановительным аминированием 5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-формилпиридин-6,2-диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила с использованием (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, с использованием общей методики G восстановительного аминирования, получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,88 (д, 2H), 8,86 – 8,75 (м, 2H), 8,25 (т, 2H), 7,80 (д, 2H), 7,60 – 7,45 (м, 2H), 7,43 – 7,32 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 6,63 (дд, 2H), 5,53 (м, 8H), 4,26 (д, 6H), 3,23 (дд, 2H), 3,13 – 2,95 (м, 2H), 2,54 (дд, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>: 963,3; найдено: 963,2.

**Пример 196: (3R,3'R)-4,4'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



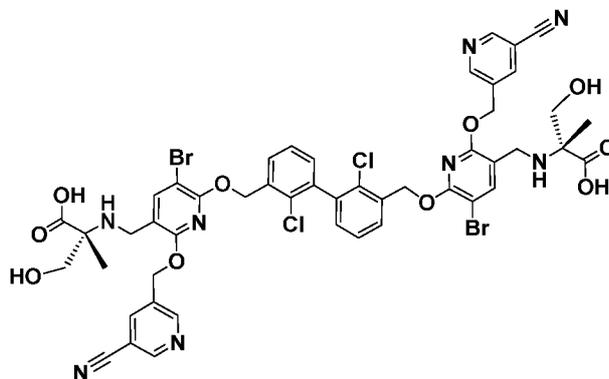
Восстановительным аминированием 5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-3-формилпиридин-6,2-  
 диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила с использованием (R)-4-амино-3-  
 5 гидроксипропановой кислоты, с использованием общей методики G восстановительного  
 аминирования, получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,89  
 (д, 2H), 8,84 (дд, 2H), 8,26 (т, 2H), 8,07 (с, 2H), 7,57 (д, 2H), 7,41 (т, 2H), 7,27 (дд, 2H), 5,71 – 5,30  
 (м, 8H), 4,26 (м, 6H), 3,25 (дд, 1H), 3,13 – 2,93 (м, 2H), 2,54 (дд, 4H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>  
 рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>42</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>: 1119,1; найдено: 1120,9.

10 **Пример 197: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота) (или  
 (2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-  
 2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
 15 гидроксипропановая кислота))**



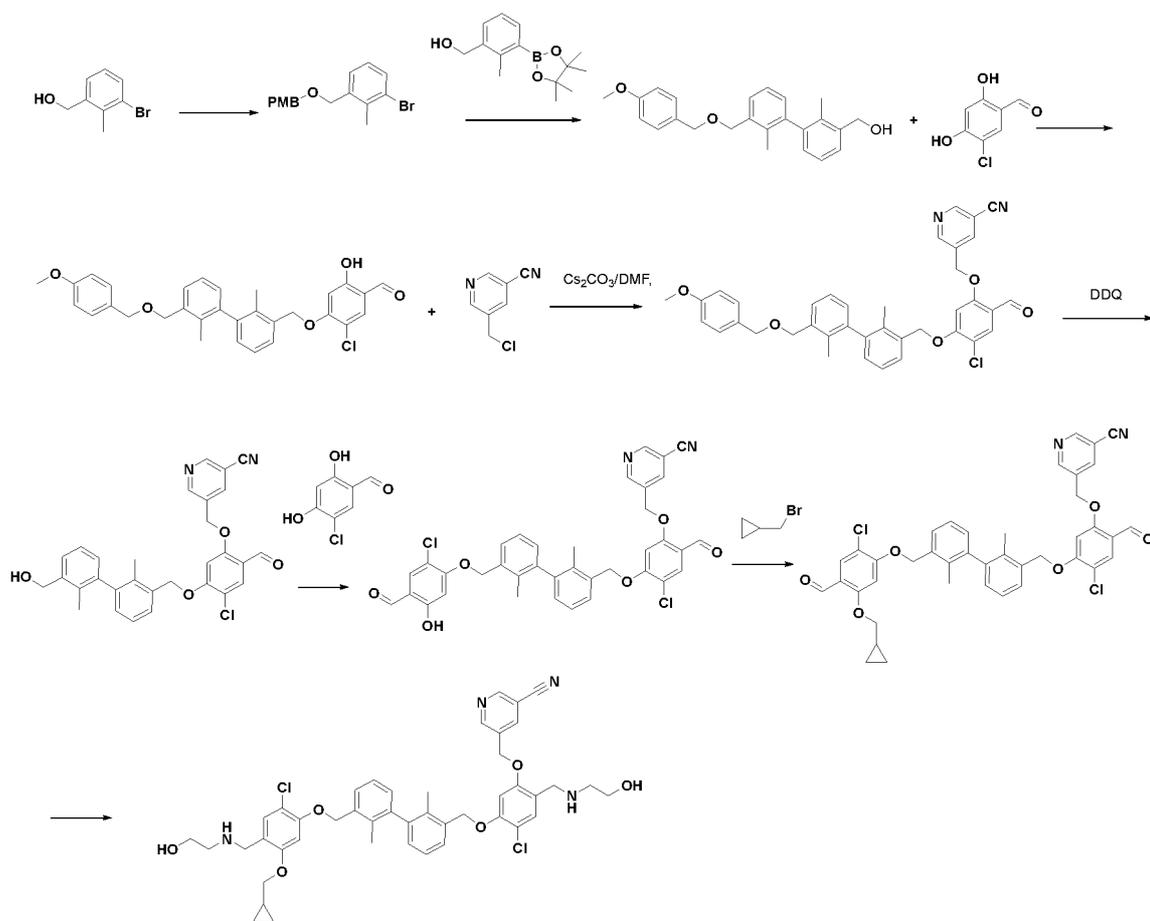
Восстановительным аминированием 5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-3-формилпиридин-6,2-  
 диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила с использованием (S)-2-амино-3-гидрокси-2-  
 20 метилпропановой кислоты, с использованием общей методики G восстановительного  
 аминирования, получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,90  
 (д, 2H), 8,87 – 8,76 (м, 2H), 8,29 (т, 2H), 8,15 – 8,07 (м, 2H), 7,63 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (т, 2H), 7,27  
 (дд, 2H), 5,66 – 5,43 (м, 8H), 4,25 (с, 4H), 4,00 (д, 2H), 3,80 (д, 2H), 1,54 (д, J = 9,9 Гц, 6H). ЖХМС-  
 ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>42</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>: 1119,1; найдено: 1120,8.

Пример 198: (2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3'-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота)



5 Восстановительным аминированием 5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-3-формилпиридин-6,2-  
 диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила с использованием (R)-2-амино-3-гидрокси-2-  
 метилпропановой кислоты, с использованием общей методики G восстановительного  
 аминирования, получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,90  
 10 (с, 2H), 8,81 (д, 2H), 8,29 (т, 2H), 8,10 (с, 2H), 7,62 – 7,51 (м, 2H), 7,40 (т, 2H), 7,27 (дд, 2H), 5,69 –  
 5,41 (м, 8H), 4,25 (с, 4H), 4,01 (д, 2H), 3,80 (д, 2H), 1,54 (д, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>  
 рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>42</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>: 1119,1; найдено: 1120,9.

15 Пример 199: 5-((4-Хлор-5-((3'-((2-хлор-5-(циклопропилметокси)-4-((2-  
 гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-  
 ((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинонитрил



Стадия 1: 1-Бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-2-метилбензол: к перемешанному раствору (3-бром-2-метилфенил)метанола (2 г, 9,95 ммоль) в сухом ДМФА (16 мл) добавляли 60% NaN (418 мг, 10,44 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 30 минут добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,636 г, 10,44 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь еще 2 часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли Et<sub>2</sub>O и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-15% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

Стадия 2: (3'-(((4-Метоксибензил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанол: раствор 1-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-2-метилбензола (400 мг, 1,245 ммоль), (2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (340 мг, 1,37 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (516 мг, 3,74 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) продували азотом в течение 30 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.ДХМ (102 мг, 0,125 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой целита MeOH. Фильтрат концентрировали досуха и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

Стадия 3: 5-Хлор-2-гидрокси-4-((3'-(((4-метоксибензил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензальдегид: диизопропилазодикарбоксилат (176 мг, 0,87 ммоль) в

тетрагидрофуране (1,4 мл) по каплям добавляли к охлажденному (0 °С) раствору 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (136 мг, 0,79 ммоль), трифенилфосфина (217 мг, 0,88 ммоль) и (3'-(((4-метоксибензил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанола (315 мг, 0,87 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2,6 мл). Полученную реакционную смесь оставляли медленно  
5 нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-20% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

Стадия 4: 5-((4-Хлор-2-формил-5-((3'-(((4-метоксибензил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрил: карбонат цезия (291 мг, 0,89 ммоль), 5-  
10 хлор-2-гидрокси-4-((3'-(((4-метоксибензил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензальдегид (234 мг, 0,45 ммоль) объединяли в диметилформамиде (2,2 мл). Добавляли 5-(хлорметил)никотинонитрил (138 мг, 0,91 ммоль) и перемешивали при 75 °С в течение ночи. Смесь обрабатывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой. Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле,  
15 используя 0-20% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде твердого вещества.

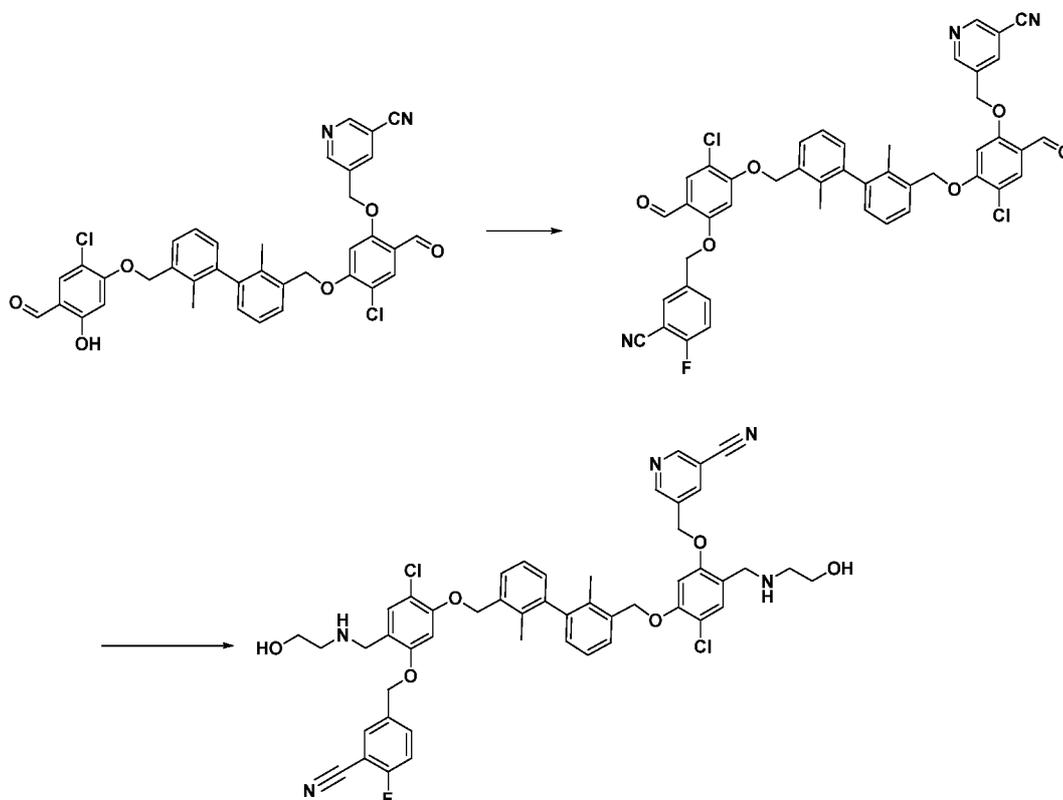
Стадия 5: 5-((4-Хлор-2-формил-5-((3'-(гидроксиметил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрил: 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон (263 мг, 1,16 мМ) добавляли к энергично перемешиваемому двухфазному раствору 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-  
20 (((4-метоксибензил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрила (612 мг, 0,967 мМ) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и воде (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную колбу закрывали алюминиевой фольгой для исключения доступа света. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенное вещество разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой. Органический слой отделяли, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали. Остаток очищали колоночной  
25 хроматографией на силикагеле, используя 0-5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением продукта в виде твердого вещества.

Стадия 6: 5-((4-Хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-гидрокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил:  
диизопропилазодикарбоксилат (116 мг, 0,57 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) по каплям  
30 добавляли к охлажденному (0 °С) раствору 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (90 мг, 0,522 ммоль), трифенилфосфина (143 мг, 0,58 ммоль) и 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((гидроксиметил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил) никотинонитрила (200 мг, 0,39 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (14 мл). Полученную реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь  
35 концентрировали и очищали остаток на силикагелевой колонке, используя 0-20% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

Стадия 7: 5-((4-Хлор-5-((3'-((2-хлор-5-(циклопропилметокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил: 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-гидроксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил (22 мг, 0,033 ммоль) суспендировали в  
5 диметилформамиде (0,3 мл), добавляли карбонат цезия (16 мг, 0,042 ммоль) и перемешивали реакционную смесь примерно 5 минут, в течение которых наблюдали улучшение растворимости. К реакционной смеси добавляли (бромметил)циклопропан (9 мг, 0,066 ммоль). Реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 65 °С в течение 1,5 часа. Смесь обрабатывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Органическую фазу отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток  
10 очищали на силикагелевой колонке, используя 0-20% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

Стадия 8: 5-((4-Хлор-5-((3'-((2-хлор-5-(циклопропилметокси)-4-((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил: восстановительным аминированием  
15 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-5-(циклопропилметокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрила с использованием 2-аминоэтан-1-ола, с использованием общей методики С восстановительного аминирования получали указанное в заголовке соединение.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,03 (м, 2H), 8,57 (с, 3H), 8,51 - 8,43 (м, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,35 - 7,25 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,10 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 5,36 (д, 2H), 5,35 - 5,22 (м, 4H), 4,10 (д, 4H), 3,96 (д, 2H), 3,62 (м, 4H), 2,94  
20 (д, 4H), 2,01 (д, 6H), 1,24 (м, 1H), 0,66 - 0,50 (м, 2H), 0,42 - 0,27 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ : 811,3; найдено: 811,2.

**Пример 200: 5-((4-Хлор-5-((3'-((2-хлор-5-((3-циано-4-фторбензил)окси)-4-((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил**

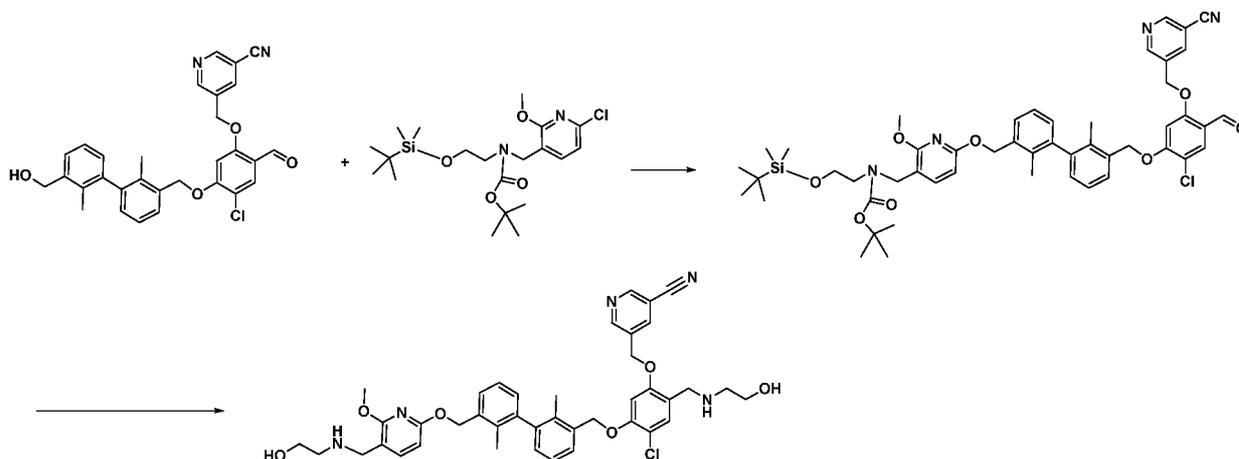


5 Стадия 1: 5-((4-Хлор-5-((3'-((2-хлор-5-((3-циано-4-фторбензил)окси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил: 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-гидрокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил (22 мг, 0,033 ммоль) суспендировали в  
 10 диметилформамиде (0,4 мл), добавляли карбонат цезия (13,5 мг, 0,042 ммоль) и перемешивали реакционную смесь примерно 5 минут, в течение которых наблюдали улучшение растворимости. К реакционной смеси добавляли 5-(бромметил)-2-фторбензонитрил (8 мг, 0,036 ммоль).  
 Реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при комнатной температуре в течение  
 15 ночи. Смесь обрабатывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Органическую фазу отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , с получением продукта.

Стадия 2: Восстановительным аминированием 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-5-((3-циано-4-фторбензил)окси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрила с использованием 2-аминоэтан-1-ол, с использованием  
 20 общей методики С восстановительного аминирования получали указанное в заголовке соединение.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,02 (дд, 2H), 8,57 (д, 4H), 8,48 (т, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,62 - 7,52 (м, 3H), 7,49 (м, 2H), 7,29 (т, м 2H), 7,19 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (м, 2H),

5,42 - 5,22 (м, 8H), 4,12 (м, 4H), 3,62 (м, 4H), 2,94 (с, 4H), 2,02 (с, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 890,3; найдено: 890,1.

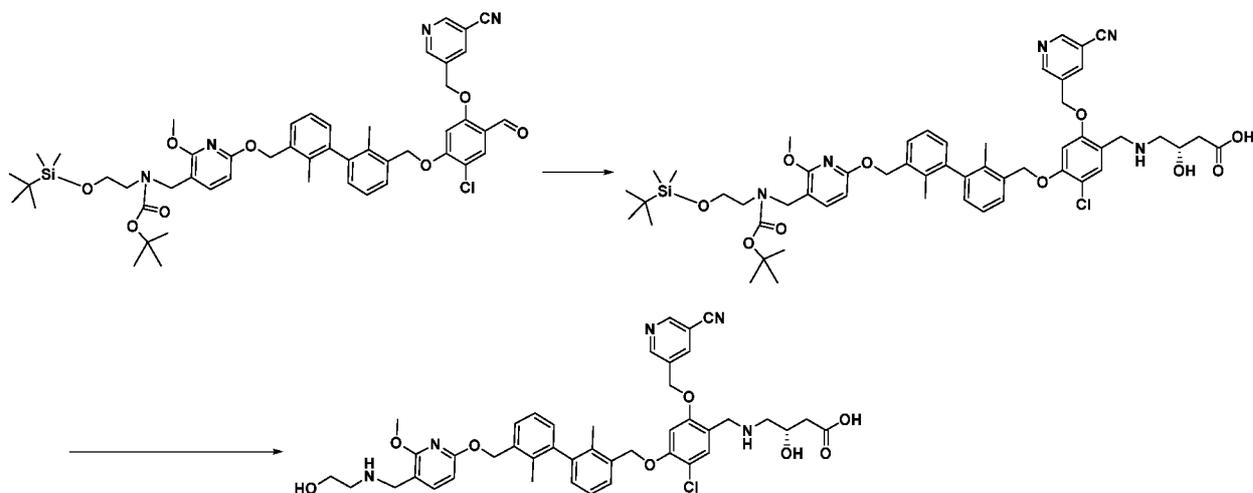
**Пример 201: 5-((4-Хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5-((3'-(((5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил:**



Стадия 1: трет-Бутил-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)((6-((3'-((2-хлор-5-((5-циано-пиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)карбамат: объединяли карбонат цезия (121 мг, 0,37 ммоль), ацетат палладия (II) (8,4 мг, 0,037 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил(трет-бутил-Xphos) (16 мг, 0,037 ммоль), трет-бутил-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)карбамат (80 мг, 0,186 ммоль) и 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((2-гидроксиэтил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил (95 мг, 185,6 мкмоль). Добавляли толуол (1,2 мл).  
Добавляли толуол (2 мл) и продували смесь потоком аргона в течение 5 минут. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали хроматографией, используя 0-60% этилацетата в гексанах, с получением продукта.

Стадия 2: 5-((4-Хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5-((3'-(((5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил: восстановительным аминированием с использованием 2-аминоэтан-1-ола, с использованием общей методики С восстановительного аминирования, с последующим снятием защиты с помощью трифторуксусной кислоты получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,01 (м, 2H), 8,57 (с, 4H), 8,51 - 8,43 (м, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (дд, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,07 (т, 2H), 6,52 (д, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,40 - 5,12 (м, 6H), 4,12 (т, 2H), 4,03 (т, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,62 (к, 4H), 2,94 (с, 4H), 2,11 - 1,90 (м, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 738,3; найдено: 738,1.

**Пример 202: (S)-4-((5-Хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-(((5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



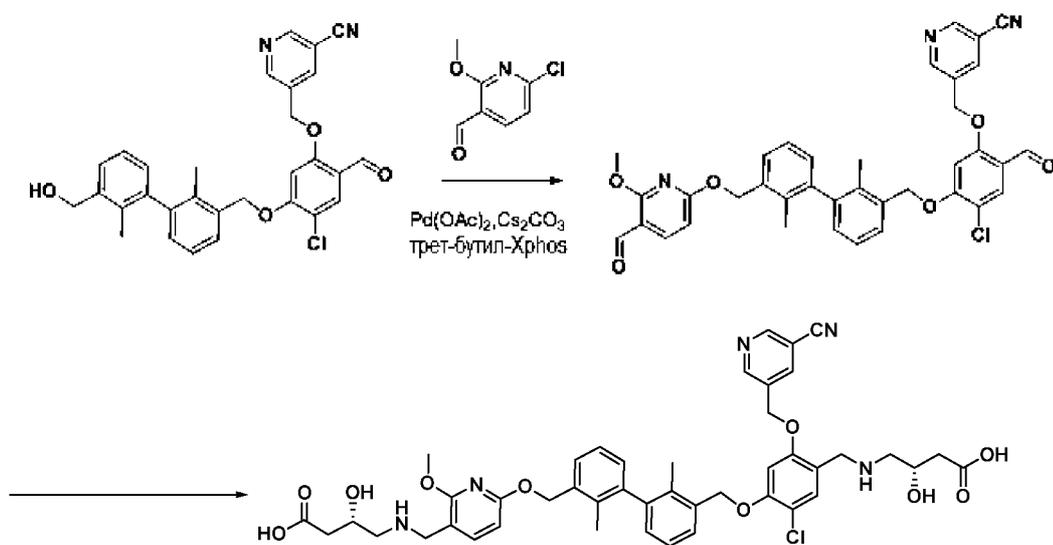
5

Стадия 1: (S)-4-((4-((3'-(((5-((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота: восстановительным аминированием трет-бутил-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)((6-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)карбамата с использованием (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, с использованием общей методики С восстановительного аминирования получали указанное промежуточное соединение.

15 Стадия 2: (S)-4-((5-Хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-(((5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота: раствор фторида тетрабутиламония в тетрагидрофуране (1 М, 0,03 мл, 0,03 ммоль) добавляли к полученному выше промежуточному соединению в тетрагидрофуране (1,5 мл) при 0 °С. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение одного часа. Затем смесь охлаждали до 0 °С и гасили водой. Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали насыщенным соевым раствором.

20 Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Полученный остаток перемешивали в смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ТФК (1,25 мл, 4:1) в течение 2 часов. После разделения с использованием препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,93 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,49 (д, 3H), 7,30 (д, 3H), 7,14 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,57 – 6,28 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,28 (д, 4H), 4,17 (м, 4H), 3,99 (м, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,08 (д, 4H), 2,50 (м, 2H), 2,05 (д, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_8$ : 796,3; найдено: 796,2.

**Пример 203: (S)-4-(((6-((3'-((4-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5

Стадия 1: 5-((4-Хлор-2-формил-5-((3'-(((5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил: объединяли карбонат цезия (46 мг, 0,14 ммоль), ацетат палладия (III) (2 мг, 0,007 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (трет-бутил-Хphos) (6 мг, 0,014 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид (12 мг, 0,07 ммоль) и 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((гидроксиметил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил (34 мг, 66 мкмоль). Добавляли толуол (0,4 мл). Реакционную смесь закрывали и нагревали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали на силикагелевой колонке, используя 0-50% этилацетата в гексанах, с получением продукта.

10

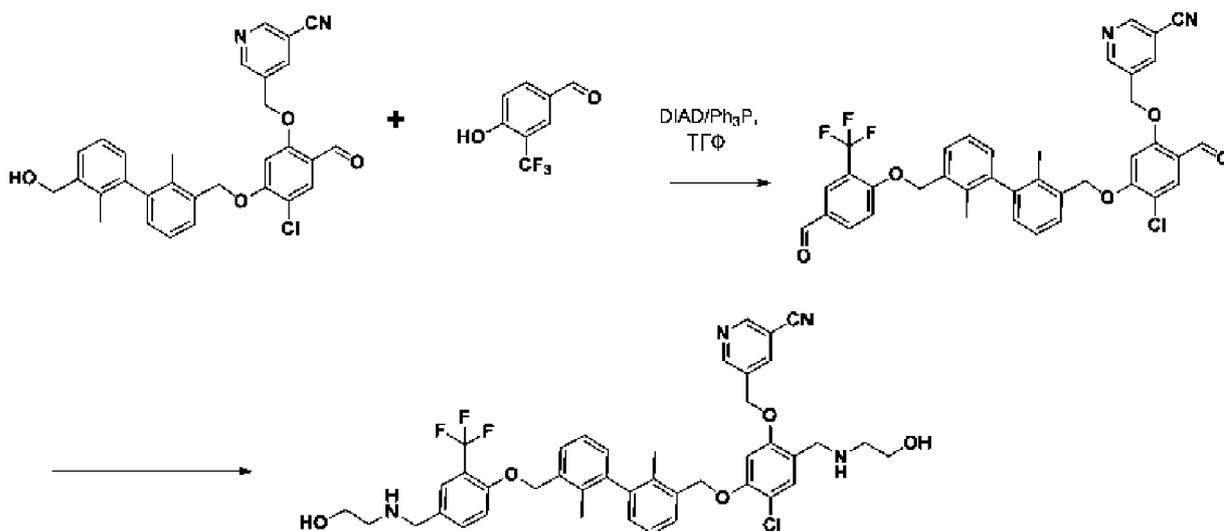
15

Стадия 2: (S)-4-(((6-((3'-((4-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота: восстановительным аминированием 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(((5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрила с использованием (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, с использованием общей методики С восстановительного аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (д, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (т, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,14 – 7,01 (м, 3H), 6,48 (д, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,36 – 4,19 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,25 – 2,98 (м, 4H), 2,85 (м, 4H), 2,63 – 2,41 (м, 4H), 2,07 (д, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>45</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>10</sub>: 854,3; найдено: 854,2.

20

25

**Пример 204: 5-((4-Хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5-((3'-((4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-(трифторметил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил**



5 Стадия 1: 5-((4-Хлор-2-формил-5-((3'-((4-формил-2-(трифторметил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил:

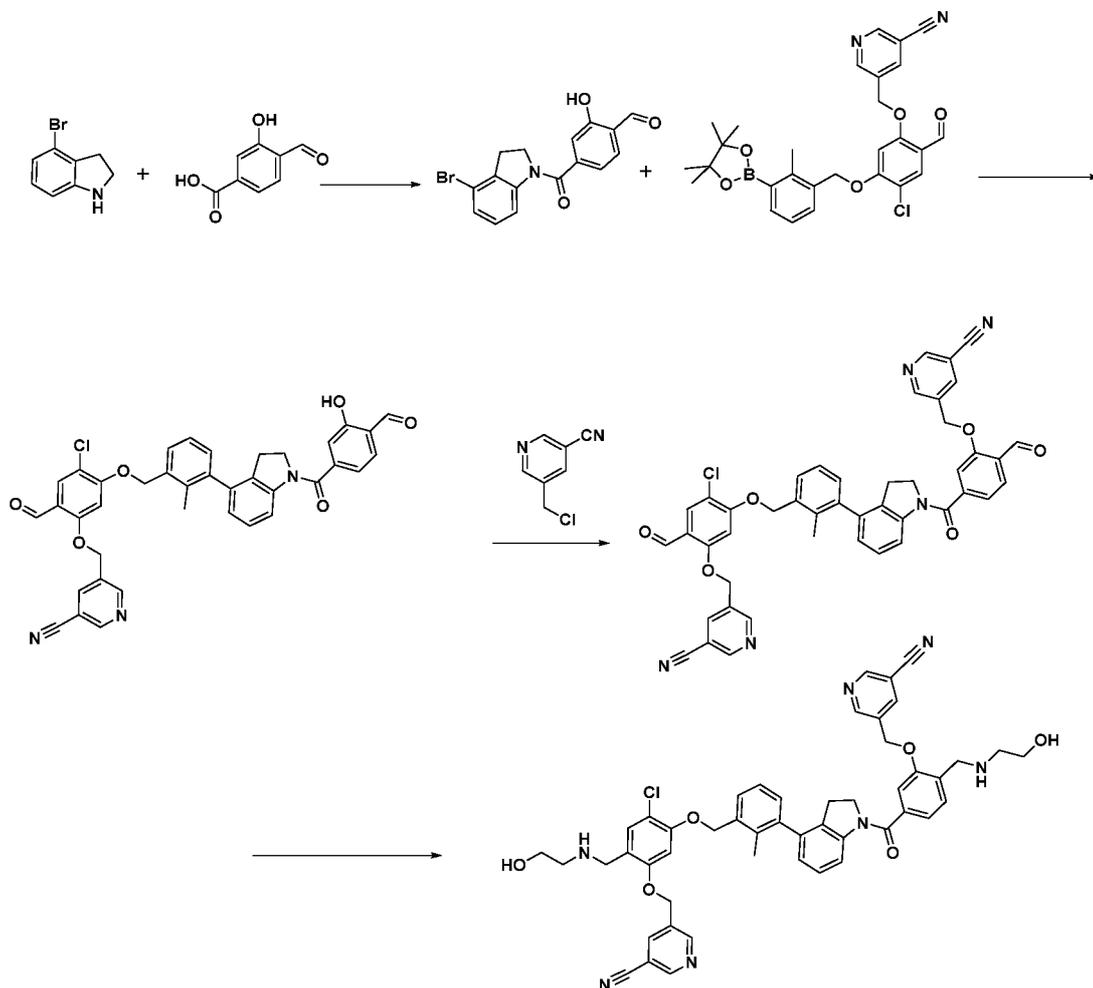
Диизопропилазодикарбоксилат (50 мг) в тетрагидрофуране (0,4 мл) по каплям добавляли к охлажденному (0 °С) раствору 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида (43 мг), трифенилфосфина (61,5 мг) и 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((гидроксиметил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрила (115 мг) в сухом тетрагидрофуране (0,75 мл). Полученную реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, используя 20-90% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

15 Стадия 2: 5-((4-Хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5-((3'-((4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-(трифторметил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил: восстановительным аминированием 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((4-формил-2-(трифторметил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрила с использованием 2-аминоэтан-1-ола, с

20 использованием общей методики С восстановительного аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,95 (с, 2H), 8,45 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,57 - 7,49 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,41 - 7,28 (м, 3H), 7,17 (д, 2H), 6,96 (с, 1H), 5,30 (д, 6H), 4,21 (д, 4H), 3,75 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 2,07 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 775,3; найдено: 775,2.

**Пример 205: 5-((4-Хлор-5-((3-(1-(3-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензоил)индолин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил**



5 Стадия 1: 4-(4-Броминдолин-1-карбонил)-2-гидроксибензальдегид: 4-формил-3-гидроксибензойную кислоту (830 мг, 5 ммоль) объединяли с 4-броминдолином (1089 мг, 5,5 ммоль), триэтиламинем (0,77 мл, 5,5 ммоль) и (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфатом (РyВOP, 2,86 г, 5,5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали и очищали колоночной

10 хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением продукта.

Стадия 2: 5-((4-Хлор-2-формил-5-((3-(1-(4-формил-3-гидроксибензоил)индолин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенокси)метил)никотинитрил: к раствору 4-(4-броминдолин-1-карбонил)-2-гидроксибензальдегида (150 мг, 0,433 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрила (220 мг, 0,424 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (117 мг, 0,85 ммоль) в ДМФА (12 мл) и воде (3 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (61 мг, 0,12 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Органический слой сушили и концентрировали.

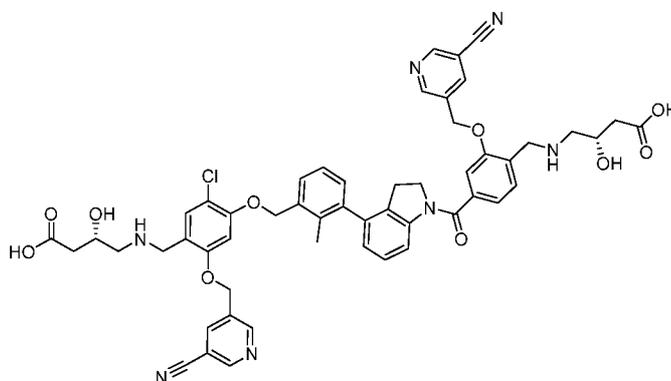
15

Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением продукта.

Стадия 3: 5-((4-Хлор-5-((3-(1-(3-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилбензоил)индолин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил: карбонат цезия (248 мг, 0,76 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((3-(1-(4-формил-3-гидроксibenзоил)индолин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенокси)метил)никотинонитрил (250 мг, 0,38 ммоль) и 5-(хлорметил)никотинонитрил (116 мг, 0,76 ммоль) и NaI (12 мг) перемешивали при 75 °С в течение 45 минут в диметилформамиде (2,5 мл). Реакционную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением продукта.

Стадия 4: 5-((4-Хлор-5-((3-(1-(3-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензоил)индолин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-2-((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинонитрил: восстановительным аминированием 5-((4-хлор-5-((3-(1-(3-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилбензоил)индолин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила с использованием 2-аминоэтан-1-ола, с использованием общей методики Е восстановительного аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,06 - 8,96 (м, 4H), 8,78 (с, 2H), 8,74 - 8,58 (м, 4H), 8,47 (м, 2H), 8,27 (м, 2H), 7,75 (д, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,60 - 7,53 (м, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,21 - 7,10 (м, 2H), 6,96 - 6,81 (м, 1H), 5,42 - 5,24 (м, 6H), 4,27 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,63 (м, 4H), 2,97 (д, 4H), 2,64 (с, 4H), 2,12 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>: 864,3; найдено: 864,2.

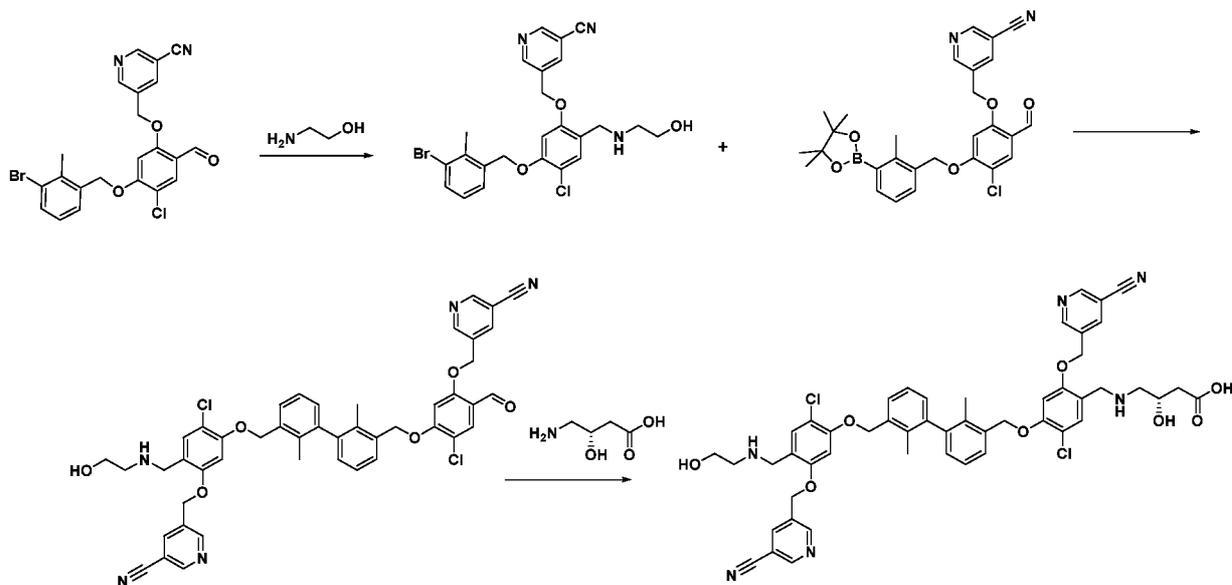
**Пример 206: (S)-4-((4-(4-(3-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2-метилфенил)индолин-1-карбонил)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



Восстановительным аминированием 5-((4-хлор-5-((3-(1-(3-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилбензоил)индолин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила с использованием (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, с использованием общей методики Е восстановительного аминирования получали

указанное в заголовке соединение.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,00 – 8,85 (м, 4H), 8,44 – 8,34 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,50 – 7,44 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 – 7,23 (м, 2H), 7,18 (дд, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,45 – 5,37 (м, 4H), 5,30 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,32 – 4,12 (м, 4H), 3,99 (с, 2H), 3,26 – 2,70 (м, 6H), 2,61 – 2,44 (м, 4H), 2,18 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{53}\text{H}_{50}\text{ClN}_7\text{O}_{10}$ : 980,3; найдено: 980,3.

**Пример 207: (S)-4-((5-Хлор-4-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



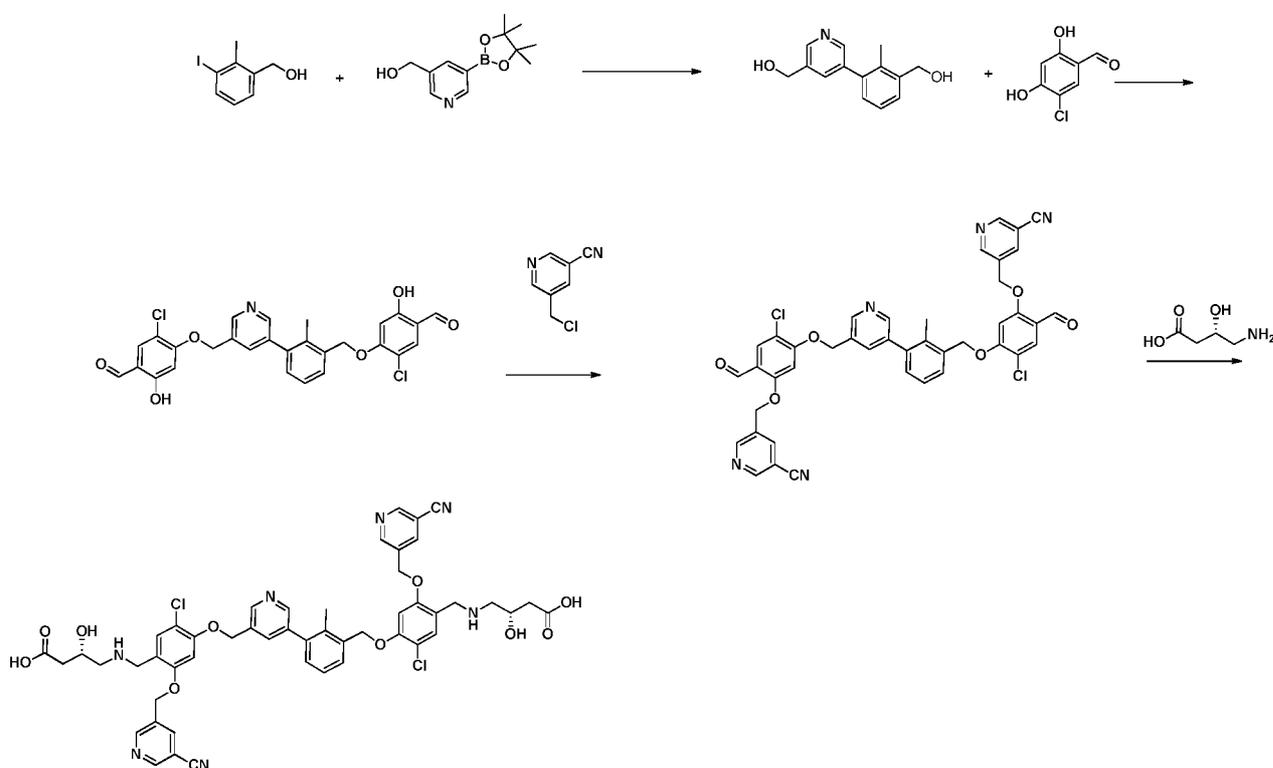
10 Стадия 1: 5-((5-((3-Бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил: восстановительным аминированием 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинитрила с использованием 2-аминоэтан-1-ола, с использованием общей методики E восстановительного аминирования получали указанный продукт.

15 Стадия 2: 5-((4-Хлор-5-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил: к раствору 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрила (86 мг, 0,166 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрила (98 мг, 0,189 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (65 мг, 0,47 ммоль) в ДМФА (4 мл) и воде (1 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (40 мг). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

25 Стадия 3: (S)-4-((5-Хлор-4-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((5-

цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота: восстановительным аминированием 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила с использованием (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, с использованием общей методики Е восстановительного аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,01 - 8,87 (м, 4Н), 8,38 (к, 2Н), 7,51 (с, 2Н), 7,50 - 7,41 (м, 2Н), 7,27 (т, 2Н), 7,12 (дд, 2Н), 7,08 (с, 2Н), 5,37 (с, 4Н), 5,31 (с, 4Н), 4,23 (м, 5Н), 3,86 - 3,68 (м, 2Н), 3,25 - 2,87 (м, 4Н), 2,51 (д, 2Н), 2,08 (с, 6Н). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>50</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>: 931,3; найдено: 931,2.

10 **Пример 208: (S)-4-(((4-(((5-3-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)метокси)-5-хлор-2-(((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



15 Стадия 1: (5-(3-(Гидроксиметил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)метанол: раствор (3-йод-2-метилфенил)метанола (200 мг, 0,806 ммоль), (5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)метанола (199 мг, 0,847 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (334 мг, 2,42 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) продували азотом в течение 30 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>:ДХМ (66 мг, 0,081 ммоль) и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 1 часа.

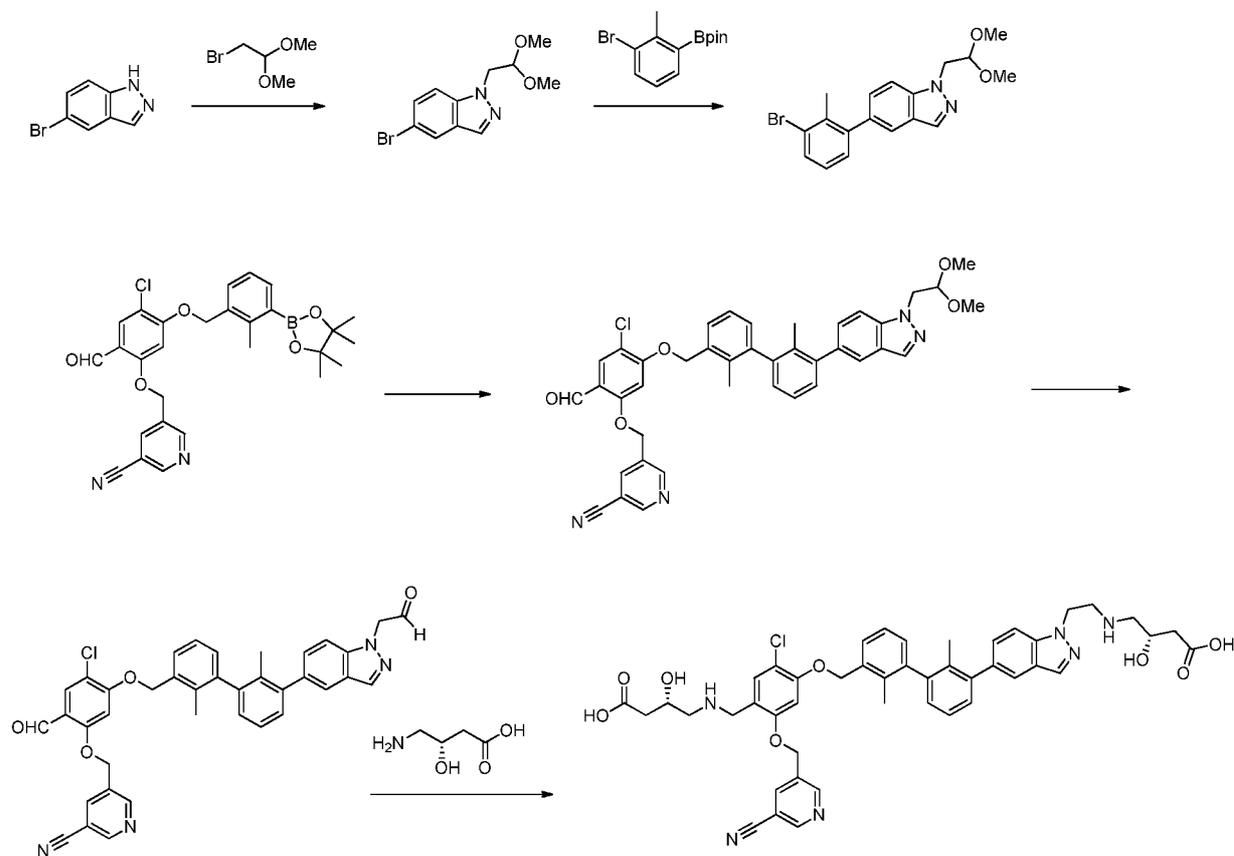
20 Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой целита MeOH. Фильтрат концентрировали досуха и очищали остаток на силикагелевой колонке, используя 1-5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением продукта.

Стадия 2: 5-Хлор-4-((5-(3-((2-хлор-4-формил-5-гидроксифенокси)метил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)метокси)-2-гидроксибензальдегид: диизопропилазодикарбоксилат (387 мг, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (3,7 мл) по каплям добавляли к охлажденному (0 °С) раствору 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (300 мг, 1,738 ммоль), трифенилфосфина (477 мг, 1,93 ммоль) и (5-(3-(гидроксиметил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)метанола (200 мг, 0,86 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (7,5 мл). Полученную реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток на силикагелевой колонке, используя 20-60% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

Стадия 3: 5-((4-Хлор-5-((3-(5-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)пиридин-3-ил)-2-метилбензил)окси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил: карбонат цезия (138 мг, 0,42 ммоль), 5-хлор-4-((5-(3-((2-хлор-4-формил-5-гидроксифенокси)метил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)метокси)-2-гидроксибензальдегид (58 мг, 0,411 ммоль) объединяли в диметилформамиде (1 мл). Добавляли 5-(хлорметил)никотинонитрил (138 мг, 0,91 ммоль) и NaI (0,1 экв.) и перемешивали смесь при 75 °С в течение ночи. Смесь обрабатывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой. Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

Стадия 4: (S)-4-((4-((5-(3-((4-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота: восстановительным аминированием 5-((4-хлор-5-((3-(5-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)пиридин-3-ил)-2-метилбензил)окси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила с использованием (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты, с использованием общей методики С восстановительного аминирования получали указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,99 - 8,86 (м, 4H), 8,70 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,36 (д, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,53 (дд, 3H), 7,36 - 7,24 (м, 2H), 7,08 (д, 2H), 5,38 (м, 8H), 4,24 (м, 6H), 3,27 - 3,09 (м, 2H), 3,06 - 2,92 (м, 2H), 2,52 (м, 4H), 2,29 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>50</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>: 976,3; найдено: 976,2.

**Пример 209: (S)-4-((4-((3'-1-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этил)-1H-индазол-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5 Стадия 1: К раствору 5-бром-1H-индазола (820 мг, 4,16 ммоль), бромацетальдегид-диметилацетата (0,980 мл, 8,32 ммоль) в ДМСО (8,00 мл) добавляли карбонат цезия (5,42 г, 16,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал образование требуемого продукта и значительное количество оставшегося исходного

10 вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (ISCO Gold, колонка 40 г; 0-100% EtOAc/Hex) с

получением 5-бром-1-(2,2-диметоксиэтил)индазола.

15 Стадия 2: 5-бром-1-(2,2-диметоксиэтил)индазол (300 мг, 1,05 ммоль), (3-бром-2-метилфенил)бороновую кислоту (283 мг, 1,32 ммоль), карбонат калия (436 мг, 3,16 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (122 мг, 0,105 ммоль) объединяли в реакционном сосуде. Вводили диоксан (10,0 мл) и воду (2,0 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 5

20 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование бромидного исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили,

добавляя насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{EtOAc}$ . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (ISCO Gold, колонка 24 г; 0-50%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$ ) с получением 5-(3-бром-2-метилфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1H-индазола. ( $M+1 = 375,08$ , 377,05).

Стадия 3: 5-[[4-хлор-2-формил-5-[[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]феноксидиметил]пиридин-3-карбонитрил (120 мг, 0,23 ммоль), 5-(3-бром-2-метилфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1H-индазол (чистота 80%, 160 мг, 0,35 ммоль), карбонат калия (110 мг, 0,81 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (67 мг, 0,058 ммоль) объединяли в закрытой пробирке. Вводили диоксан (3,0 мл) и воду (0,75 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 5 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование боронатного исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{EtOAc}$ . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (ISCO Gold, колонка 12 г; 0-50%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$ ) с получением 5-((4-хлор-5-((3'-(1-(2,2-диметоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксидиметил)никотинонитрила. ( $M+1 = 688,09$ ).

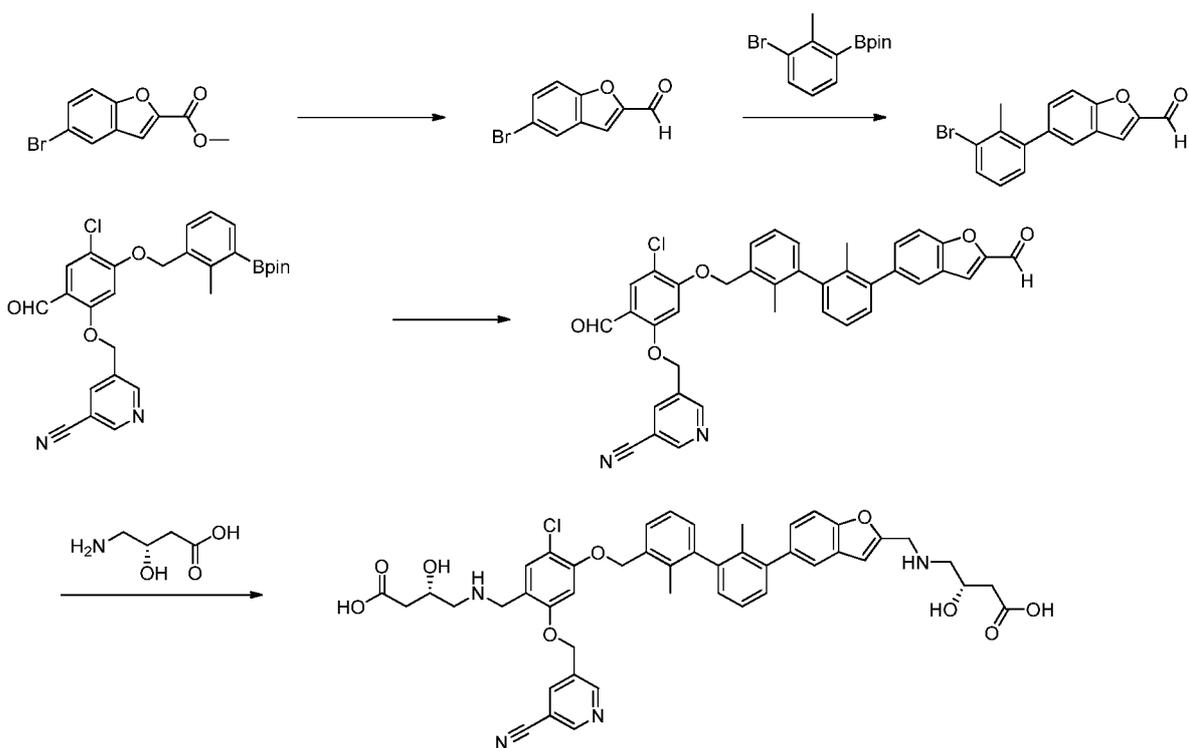
Стадия 4: К раствору 5-((4-хлор-5-((3'-(1-(2,2-диметоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксидиметил)никотинонитрила в ТГФ (1,0 мл) добавляли (0,50 мл) 4 н. раствора  $\text{HCl}$ , затем 10 капель концентрированной  $\text{HCl}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ ЖХМС показал образование требуемого продукта (на хроматограмме ЖХМС наблюдали смесь требуемого продукта и гидратных и полуацетальных производных). Реакционную смесь выливали в смесь насыщенного солевого раствора и  $\text{EtOAc}$ . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь сразу использовали на следующей стадии ( $M+1 = 641,35$ ; 1H ЯМР неочищенного вещества показал образование требуемого альдегидного продукта).

Стадия 5: 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(1-(2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксидиметил)никотинонитрил (85 мг, 0,13 ммоль) превращали в требуемый продукт, используя (3S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту (160 мг, 1,3 ммоль), посредством восстановительного аминирования с применением модифицированной версии методики G (модификация выделения продукта, как описано в настоящем документе).

Неочищенную смесь концентрировали *in vacuo* и затем повторно растворяли в ДМФА (3 мл) и ТФК (0,1 мл). Полученный раствор очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-90% MeCN/H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФК) с получением (S)-4-(((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)этил)-1H-индазол-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-

5 ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты в виде бис-ТФК соли: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 7,70 – 7,63 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49 – 7,43 (м, 2H), 7,34 – 7,22 (м, 3H), 7,17 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,83 – 4,74 (м, 2H), 4,31 (дтд, J = 9,5, 6,3, 3,1 Гц, 1H), 4,26 – 4,15 (м, 3H), 3,82 – 3,59 (м, 2H), 3,37 – 3,31 (м, 1H), 3,24 – 3,07 (м, 2H), 3,06 – 2,92 (м, 1H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,88 (с, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,6; ЭР/МС: M+1 = 847,12.

**Пример 210:** (S)-4-(((5-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензофуран-2-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота (или (S)-4-(((5-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензофуран-2-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая



20 Стадия 1: К раствору метил-5-бромбензофуран-2-карбоксилата (250 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли 2 М боргидрид лития (0,98 мл), затем метанол (79 мкл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Анализ ТСХ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc. После перемешивания в течение 5 минут

(наблюдали значительное выделение газа) разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь сразу использовали на следующей стадии.

5 Стадия 2: К раствору промежуточного соединения с предшествующей стадии в дихлорметане (20 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли периодинан Десс-Мартин (620 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и оставляли на ночь. Анализ ТСХ показал расходование исходного материала. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слой разделяли и дополнительно  
10 экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (ISCO Gold, колонка 12 г; 0-50% EtOAc/Hex) с получением 5-бромбензофуран-2-карбальдегида.

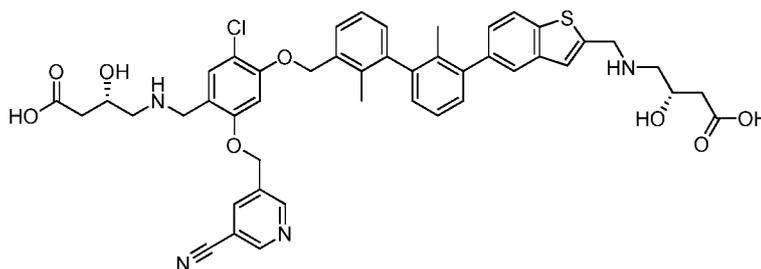
15 Стадия 3: 5-бромбензофуран-2-карбальдегид (180 мг, 0,78 ммоль), (3-бром-2-метилфенил)бороновую кислоту (210 мг, 0,97 ммоль), карбонат калия (320 мг, 2,3 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (90 мг, 0,078 ммоль) объединяли в закрытой пробирке. Вводили диоксан (2,0 мл) и воду (0,50 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение  
20 ночи. Анализ ТСХ показал расходование бромидного исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слой разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (ISCO Gold, колонка 12 г; 0-50% EtOAc/Hex) с получением 5-(3-бром-2-  
25 метилфенил)бензофуран-2-карбальдегида (в виде смеси 2:1 с побочным продуктом протодебромирования. <sup>1</sup>H ЯМР сигнал группы CH<sub>3</sub>: 2,30 и 2,19 м.д., соответственно).

30 Стадия 4: 5-(3-бром-2-метилфенил)бензофуран-2-карбальдегид (66%, 210 мг, 0,43 ммоль), 5-[[4-хлор-2-формил-5-[[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]феноксид]метил]пиридин-3-карбонитрил (150 мг, 0,29 ммоль), карбонат калия (140 мг, 1,0 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (84 мг, 0,072 ммоль) объединяли в  
35 закрытой пробирке. Вводили диоксан (2,0 мл) и воду (0,50 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование боронатного исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слой разделяли и  
дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in*

ваcuo. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (ISCO Gold, колонка 12 г; 0-50% EtOAc/Hex) с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(2-формилбензофуран-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрила (M+1 = 627).

Стадия 5: 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(2-формилбензофуран-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрил (35 мг, 0,056 ммоль) с предыдущей стадии превращали в требуемый продукт, используя (3S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту (31 мг, 0,56 ммоль), посредством восстановительного аминирования с применением модифицированной версии методики G (модификация выделения продукта, как описано в настоящем документе). Неочищенную смесь концентрировали in vacuo, затем повторно растворяли в ДМФА (2 мл) и ТФК (0,1 мл). Полученный раствор очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-90% MeCN/H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФК) с получением (S)-4-(((5-(3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензофуран-2-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты в виде бис-ТФК соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,65 – 7,55 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,35 – 7,20 (м, 3H), 7,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 – 7,05 (м, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,53 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,32 (ддт, J = 12,8, 6,4, 3,0 Гц, 1H), 4,28 – 4,17 (м, 3H), 3,20 (дд, J = 12,8, 3,1 Гц, 1H), 3,10 (дд, J = 12,6, 9,9 Гц, 1H), 2,97 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (дд, J = 6,3, 1,2 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,88 (с, 3H) (примечание: пик протона совпадает с пиком метанола (растворителя) или не обнаружен и, следовательно, не указан); <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,7; ЭР/МС: M+1 = 833,02.

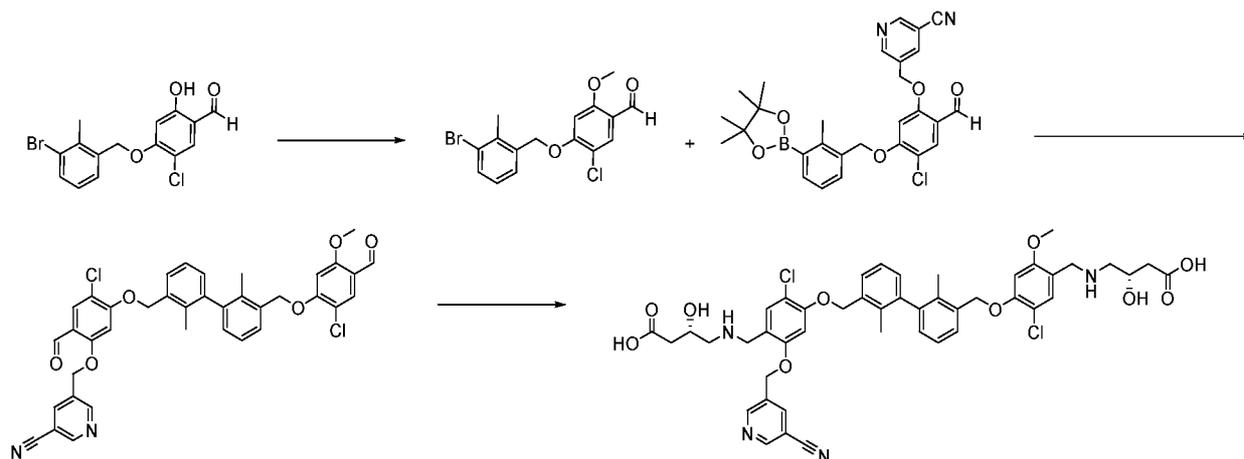
**Пример 211: (S)-4-(((5-(3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-3-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота 3,2**



(S)-4-(((5-(3'-((4-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-3-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту получали в виде бис-ТФК соли, используя такую же последовательность, как в способе, использованном для получения примера 210, исходя из метил-5-бромбензо[b]тиофен-2-карбоксилата вместо 5-бромбензофуран-2-карбоксилата: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J =

8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,36 – 7,24 (м, 3H), 7,17 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,32 (дтд, J = 9,5, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 4,28 – 4,17 (м, 3H), 3,29 – 3,26 (м, 1H), 3,20 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 1H), 3,08 (дд, J = 12,7, 9,9 Гц, 1H), 3,00 – 2,93 (м, 1H), 2,55 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (дд, J = 6,3, 1,1 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,90 (с, 3H); 19F ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  -77,7; ЭР/МС: M+1 = 849,29.

**Пример 212: (S)-4-((4-((3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((6-цианопиридин-2-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксибензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



10

Раствор 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегида (750 мг, 2,1 ммоль) в 5 мл ДМФА в атмосфере N<sub>2</sub> обрабатывали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (585 мг, 2,5 ммоль, 2 экв.) и перемешивали смесь в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли йодметан (0,39 мл, 6,3 ммоль, 3 экв.) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере N<sub>2</sub> при 40 °C в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2 x), затем промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-метоксибензальдегида в виде твердого вещества. [M+H] = 370,88.

15

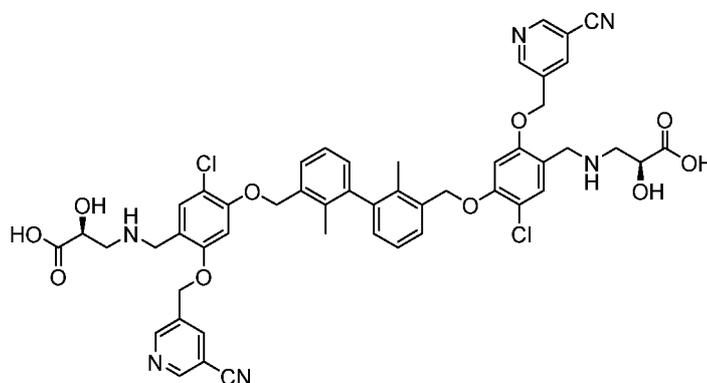
Смесь 3-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)бензонитрила (280 мг, 0,54 ммоль), 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-метоксибензальдегида (200 мг, 0,54 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 мг, 0,068 ммоль, 0,125 экв.) и карбоната калия (80 мг, 0,81 ммоль, 1,5 экв.) помещали в пробирку для работы с микроволновым излучением, вместе с ДМФА (9 мл) и водой (1 мл), и нагревали до 100 °C в микроволновом реакторе в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью ДХМ-МеОН) с получением 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-метоксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-

25

формилфенокси)метил)никотинонитрила.  $[M+H] = 681,04$ .

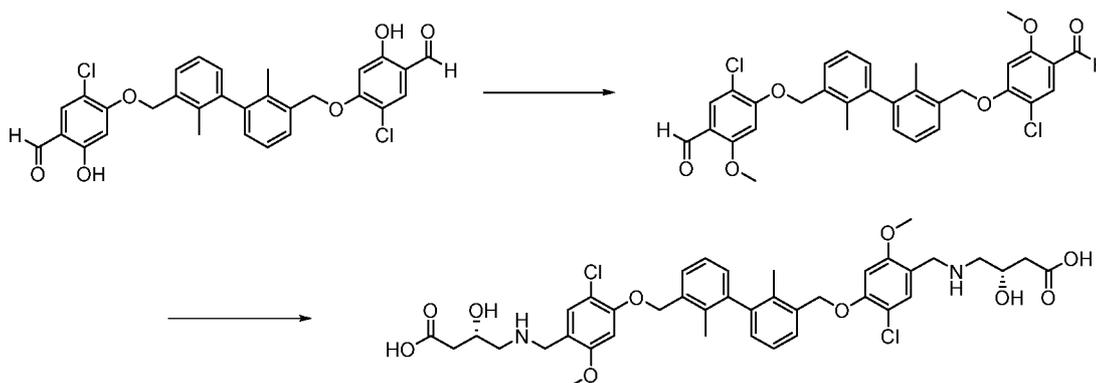
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-метоксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила с использованием общей методики, аналогичной общей методике А восстановительного аминирования.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 14,7$ , 2,0 Гц, 2H), 8,38 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,56 – 7,37 (м, 4H), 7,27 (к,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 7,18 – 7,02 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 3H), 4,39 – 4,13 (м, 7H), 3,96 (с, 3H), 3,19 (ддд,  $J = 12,2$ , 8,8, 3,1 Гц, 2H), 2,97 (ддд,  $J = 12,7$ , 9,8, 2,7 Гц, 2H), 2,52 (дд,  $J = 7,8$ , 6,2 Гц, 4H), 2,08 (д,  $J = 1,9$  Гц, 6H).

**Пример 213: (2S,2'S)-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(2-гидроксипропановая кислота)**



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12 образом, аналогичным общей методике А восстановительного аминирования.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 15,1$ , 2,0 Гц, 4H), 8,37 (т,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J = 21,4$  Гц, 4H), 7,26 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,16 – 7,05 (м, 4H), 5,38 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,40 (дд,  $J = 8,7$ , 3,9 Гц, 2H), 4,26 (д,  $J = 1,8$  Гц, 4H), 3,36 (дд,  $J = 12,9$ , 4,0 Гц, 4H), 3,17 (дд,  $J = 12,9$ , 8,8 Гц, 4H), 2,08 (с, 6H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,68 (д,  $J = 7,6$  Гц).  $[M+H] = 961,15$ .

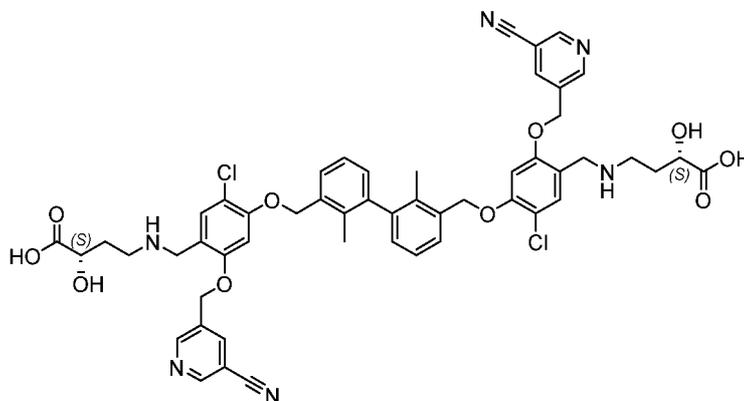
**Пример 214: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метокси-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота)**



Раствор 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-гидроксибензальдегида) (550 мг, 0,99 ммоль) в 5 мл ДМФА в атмосфере N<sub>2</sub> обрабатывали CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (975 мг, 2,99 ммоль, 3 экв.) и перемешивали смесь в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли йодметан (0,25 мл, 3,99 ммоль, 4 экв.) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере N<sub>2</sub> при 40 °С в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2 x), затем промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью ISCO (Hex/EtOAc) с получением 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксибензальдегида) в виде твердого вещества. [M+H] = 580,62.

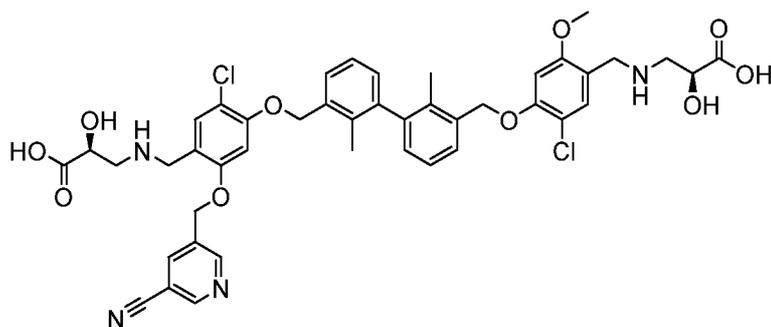
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксибензальдегида) с использованием общей методики, аналогичной общей методике А восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,56 – 7,47 (м, 2H), 7,30 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 – 7,07 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,33 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 4,14 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,37 (с, 2H), 2,95 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 2,85 – 2,75 (м, 1H), 2,35 (дд, J = 15,8, 7,2 Гц, 1H), 2,02 (с, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -73,95. [M+H] = 785,18

**Пример 215: (2S,2'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандил))бис(2-гидроксибутановая кислота)**



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12 с использованием общей методики, аналогичной общей методике А восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (т, J = 2,4 Гц, 2H), 8,63 – 8,34 (м, 4H), 7,56 (с, 2H), 7,48 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,28 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 7,10 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,44 – 5,18 (м, 8H), 4,13 (с, 6H), 4,04 (дд, J = 8,5, 4,0 Гц, 4H), 2,99 (с, 6H), 2,02 (с, 8H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -74,33. [M+H] = 989,50.

**Пример 216: (S)-3-(((4-(((S)-2-карбокси-2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксибензил)амино)-2-гидроксипропановая кислота**

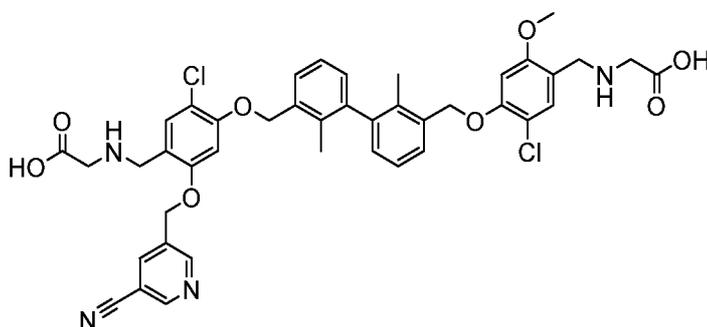


Указанное в заголовке соединение синтезировали из 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-метоксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-

формилфенокси)метил)никотинонитрила с использованием общей методики, аналогичной общей

5 методике А восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 15,3 Гц, 4H), 7,56 – 7,35 (м, 4H), 7,27 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 7,19 – 7,05 (м, 2H), 6,96 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,32 (с, 3H), 4,43 (ддд, J = 19,4, 8,8, 3,9 Гц, 2H), 4,30 – 4,15 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 3,44 – 3,35 (м, 3H), 3,17 (ддд, J = 12,9, 8,9, 3,9 Гц, 3H), 2,09 (д, J = 2,2 Гц, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ - 77,74. [M+H] = 859,26.

10 **Пример 217: (4-((3'-((4-(((карбоксиметил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-метоксибензил)глицин**



15 Указанное в заголовке соединение синтезировали из 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-формил-5-метоксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-

формилфенокси)метил)никотинонитрила с использованием общей методики, аналогичной общей

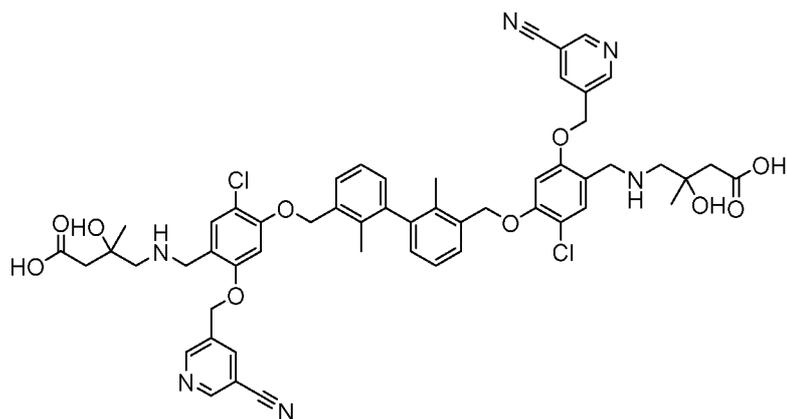
методике А восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (д, J = 16,3

Гц, 4H), 8,39 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 7,59 – 7,45 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,27 (к, J = 7,3 Гц, 4H), 7,17 – 7,04

(м, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,32 (с, 3H), 4,27 (с, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,84 (д, J = 8,6 Гц, 3H), 2,09

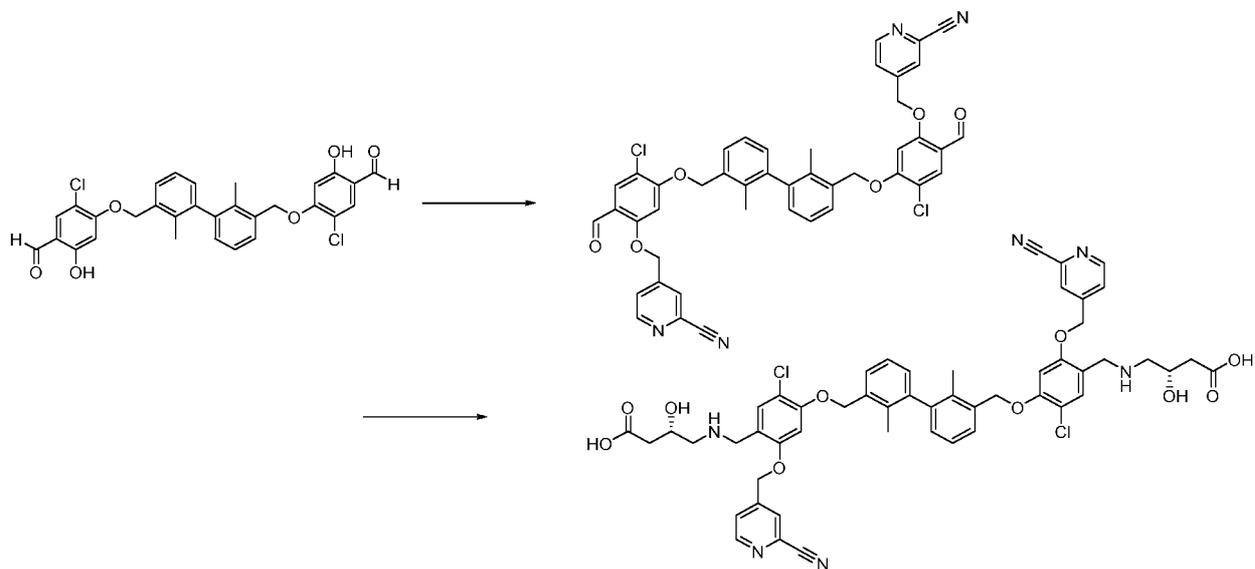
20 (д, J = 1,6 Гц, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,71. [M+H] = 799,11.

**Пример 218: 4,4'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-3-метилбутановая кислота)**



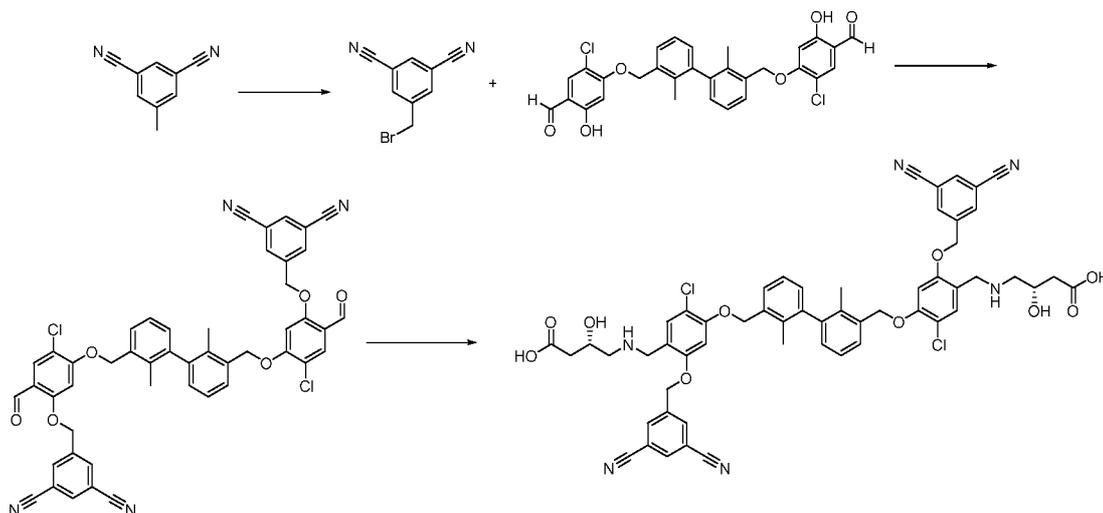
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12 с использованием общей методики, аналогичной общей методике А восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,95 (дд,  $J = 16,2, 2,0$  Гц, 6H), 8,38 (т,  $J = 2,1$  Гц, 4H), 7,48 (д,  $J = 15,8$  Гц, 4H), 7,27 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,17 – 6,95 (м, 4H), 5,38 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,40 – 4,05 (м, 4H), 3,25 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 3,08 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 2,67 – 2,49 (м, 4H), 2,09 (с, 6H), 1,31 (с, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,67.  $[\text{M}+\text{H}] = 1017,32$ .

**Пример 219: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилден))бис(окси))бис(5-хлор-2-((2-циано-4-пиридин-4-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилден))бис(азандирил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 214, используя 4-(хлорметил)пиколинитрил вместо метилиодида,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,71 (ддд,  $J = 12,2, 5,1, 0,8$  Гц, 2H), 8,01 (дд,  $J = 1,7, 0,8$  Гц, 2H), 7,79 (дд,  $J = 5,1, 1,6$  Гц, 2H), 7,52 (с, 2H), 7,40 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,09 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2H), 6,97 (с, 2H), 5,40 (с, 4H), 5,33 (с, 2H), 5,28 (с, 4H), 4,41 – 4,24 (м, 6H), 3,25 (дд,  $J = 12,7, 3,0$  Гц, 2H), 3,03 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 2H), 2,54 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,09 (с, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,74.  $[\text{M}+\text{H}] = 989,35$ .

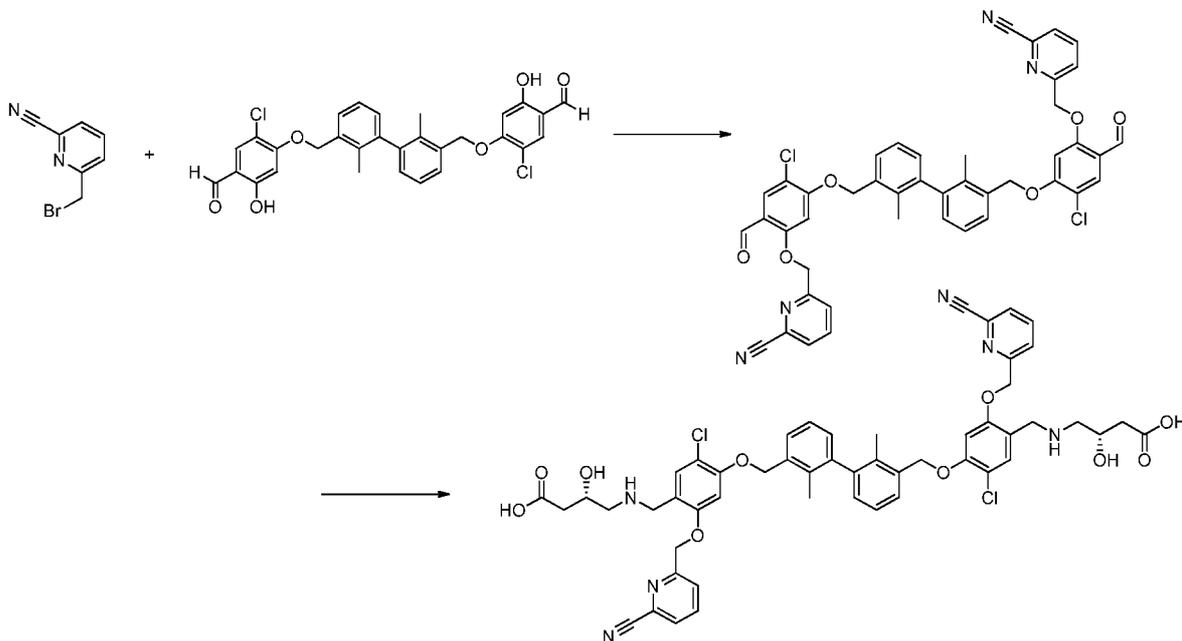
**Пример 220: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-((3,5-дицианобензил)окси)-4,1-  
 фенилен))бис(метилен)бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота)**



5 В колбу, содержащую 3,5-дицианотолуол (0,5 г, 3,52 ммоль, приобретенный у компании Alfa-Aeser, Уорд-Хилл, штат Массачусетс, США), добавляли NBS (0,75 г, 4,22 ммоль, 1,1 экв.), 2,2'-азобисизобутиронитрил, 98% (0,12 г, 0,7 ммоль, 0,2 экв.) и CCl<sub>4</sub> (10 мл). Раствор нагревали до 85 °С в течение 16 часов. После охлаждения смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью ISCO (Hex / EtOAc) с получением 5-  
 10 (бромметил)изофталонитрила. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (с, 2H), 7,69 (с, 1H), 4,48 (с, 2H).

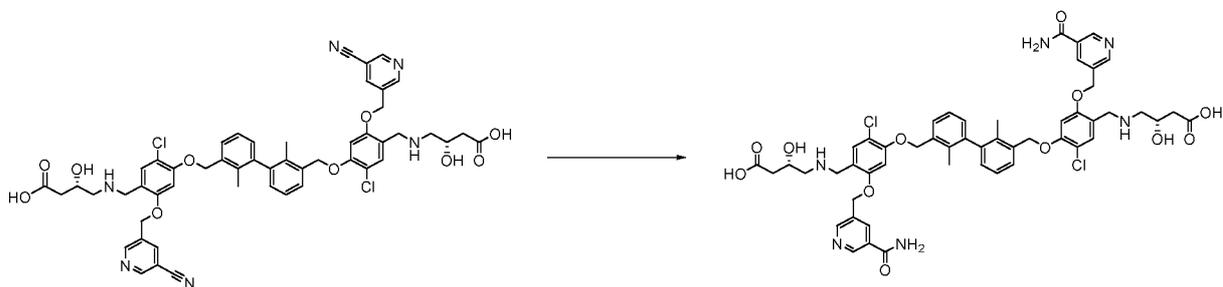
Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 214. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,20 (с, 2H), 7,51 (с, 2H), 7,45 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,11 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,01 (с, 2H), 5,36 (с, 4H), 5,29 (с, 4H), 4,26 (с, 4H), 3,21 (дд, J = 12,8, 3,0 Гц, 4H), 2,99 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 4H), 2,53 (дд, J = 6,3, 1,5 Гц, 6H), 2,07 (с, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376  
 15 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,65. [M+H] = 1037,18.

**Пример 221: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(((5-цианопиридин-2-ил)метокси)-4,1-  
 фенилен))бис(метилен))бис(азандирил))бис(3-гидроксипропановая кислота)**



5            Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 214, используя  
 6-(бромметил)пиколинонитрил вместо метилйодида. <sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,07 (т, J =  
 7,9 Гц, 2H), 7,87 (дд, J = 7,9, 3,7 Гц, 4H), 7,51 – 7,40 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 7,13 – 7,02 (м,  
 4H), 5,44 (с, 4H), 5,27 (с, 4H), 4,30 (дд, J = 10,4, 5,0 Гц, 4H), 3,26 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 3,06 (дд, J =  
 12,8, 9,9 Гц, 2H), 2,54 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,07 (с, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,54.  
 10 [M+H] = 989,18.

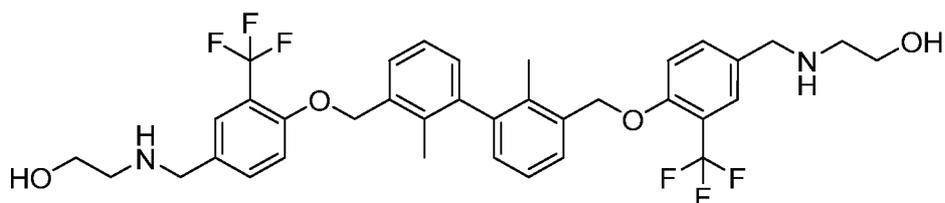
**Пример 222: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(((5-карбамоилпиридин-3-ил)метокси)-5-хлор-4,1-  
 фенилен))бис(метилен))бис(азандирил))бис(3-гидроксипропановая кислота)**



15            В колбу, содержащую соединение из примера 66, ((S)-4-(((4-((3'-((4-(((R)-2-карбокси-2-  
 гидроксипропанамидо)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-  
 диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-  
 гидроксипропановую кислоту (20 мг, 0,020 ммоль), добавляли ДМСО (3 мл), пероксид водорода  
 (0,01 мл, 0,05 ммоль) и карбонат калия (5,66 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь оставляли  
 20 перемешиваться в течение нескольких часов, после чего реакция была завершена. Смесь

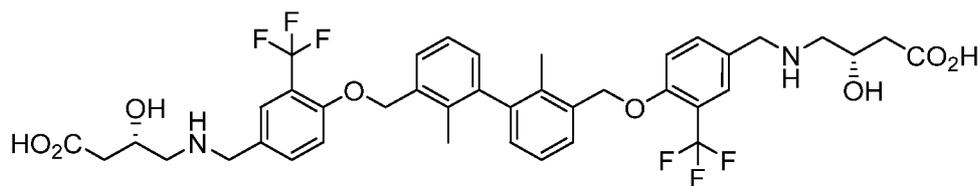
напрямую очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,05 (с, 2H), 8,87 (с, 2H), 8,50 (к, J = 3,3, 2,1 Гц, 2H), 7,52 – 7,43 (м, 3H), 7,26 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 5,40 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,30 – 4,18 (м, 6H), 3,21 (дд, J = 12,8, 3,1 Гц, 2H), 2,99 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,52 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 2,08 (с, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -78,03, бис-ТФК соль. [M+H] = 1025,2.

**Пример 223:** 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-(трифторметил)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол)



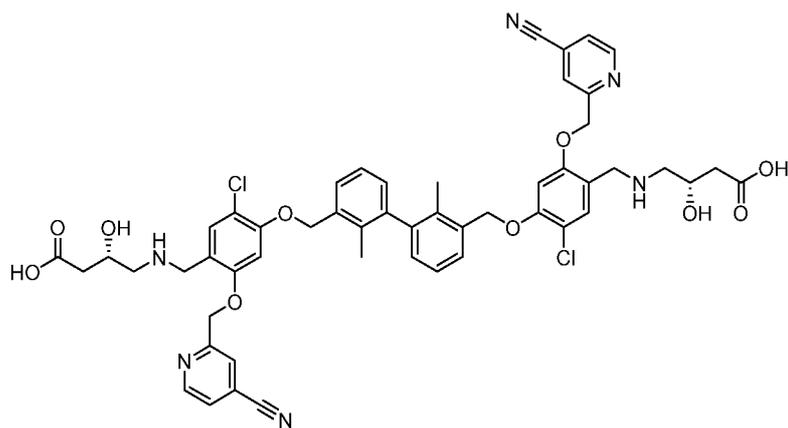
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 37 с использованием общей методики, аналогичной общей методике А восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,34 (с, 2H), 8,80 (с, 2H), 7,85 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 7,77 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 2H), 7,61 – 7,44 (м, 4H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,32 (д, J = 2,4 Гц, 4H), 4,17 (с, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,86 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 2,44 – 2,27 (м, 2H), 1,97 (с, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -61,48, -74,03 (д, J = 4,2 Гц). [M+H] = 677,2.

**Пример 224:** (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-(трифторметил)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота)



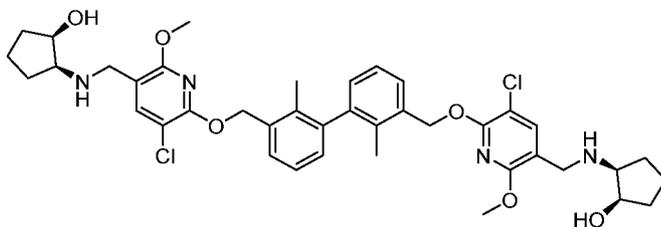
Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 37 с использованием общей методики, аналогичной общей методике А восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,34 (с, 2H), 8,80 (с, 2H), 7,85 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 7,77 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 2H), 7,61 – 7,44 (м, 2H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 5,32 (д, J = 2,4 Гц, 4H), 4,17 (с, 4H), 3,02 (с, 2H), 2,86 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 2,44 – 2,27 (м, 4H), 1,97 (с, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -61,48, -74,03 (д, J = 4,2 Гц). [M+H] = 793,32.

**Пример 225:** (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((4-циано-2-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота)



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 214, используя 2-(хлорметил)изоникотинитрил вместо метилйодида.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,82 (дд,  $J = 5,1, 0,9$  Гц, 2H), 7,92 (т,  $J = 1,2$  Гц, 2H), 7,71 (дд,  $J = 5,1, 1,5$  Гц, 2H), 7,48 (с, 2H), 7,42 (дд,  $J = 7,6, 1,4$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,13 – 7,04 (м, 3H), 5,49 (с, 4H), 5,26 (с, 4H), 4,33 (тд,  $J = 6,5, 3,1$  Гц, 2H), 4,28 (с, 4H), 3,34 (с, 3H), 3,26 (дд,  $J = 12,7, 3,0$  Гц, 2H), 3,07 (дд,  $J = 12,7, 9,9$  Гц, 2H), 2,55 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,05 (с, 6H).  $[\text{M}+\text{H}] = 989,30$ .

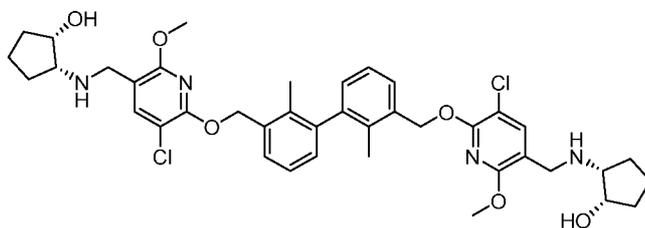
**Пример 226: (1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(циклопентан-1-ол) (или (1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(циклопентан-1-ол))**



К раствору 6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) (60 мг, 0,10 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ол (142 мг, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (219 мг, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали еще 2 часа, затем добавляли ТФК до достижения pH 5 реакционной смеси (примерно 0,1 мл). Смесь фильтровали и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (5 – 95% MeCN в  $\text{H}_2\text{O}$ ) с получением продукта в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,81 (с, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,06 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,40 – 4,29 (м, 2H), 4,13 (к,  $J = 13,3$  Гц, 4H), 4,03 (с, 6H), 3,42 (тд,  $J = 8,8, 4,8$  Гц, 2H), 3,30 (дт,  $J = 3,3, 1,6$  Гц, 2H), 2,08 (с, 6H), 2,00 – 1,73 (м, 8H), 1,65 (тд,  $J = 15,9, 15,4, 6,2$  Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ : 751,30; найдено: 751,22.

**Пример 227: (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-**

диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклопентан-1-ол) (или (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-  
 (((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-хлор-2-  
 метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклопентан-1-ол))

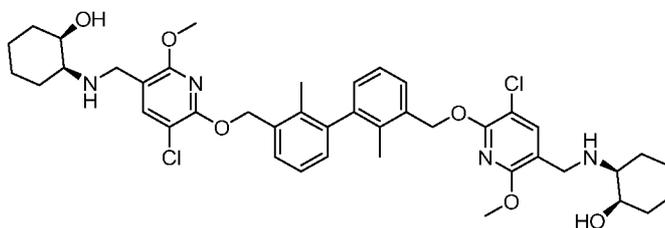


5

Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,81 (с, 2H), 7,46 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,40 – 4,29 (м, 2H), 4,13 (к, *J* = 13,3 Гц, 4H), 4,03 (с, 6H), 3,42 (тд, *J* = 8,8, 4,8 Гц, 2H), 3,30 (дт, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 2H), 2,08 (с, 6H), 2,00 – 1,73 (м, 8H), 1,65 (тд, *J* = 15,9, 15,4, 6,2 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 751,30; найдено: 751,16.

10

**Пример 228: (1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклогексан-1-ол)**

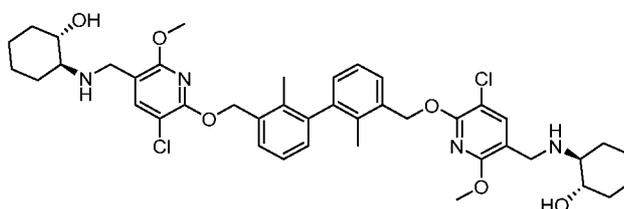


15

Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя (1R,2S)-2-аминоциклогексан-1-ол вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,80 (с, 2H), 7,46 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,06 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,22 – 4,04 (м, 6H), 4,03 (с, 6H), 3,15 (дт, *J* = 10,6, 4,1 Гц, 2H), 2,07 (с, 6H), 1,98 – 1,68 (м, 8H), 1,71 – 1,18 (м, 8H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 779,33; найдено: 779,22.

20

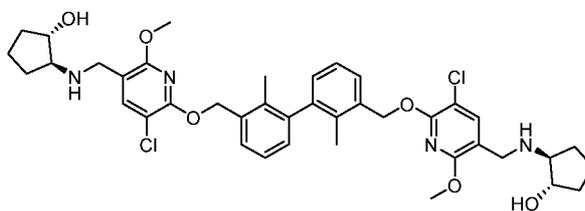
**Пример 229: (1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклогексан-1-ол)**



25

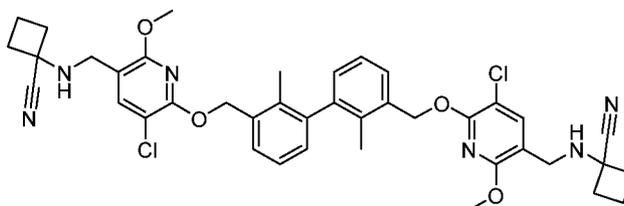
Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя (1S,2S)-2-аминоциклогексан-1-ол вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,82 (с, 2H), 7,47 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,06 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,18 (д,  $J = 1,8$  Гц, 4H), 4,04 (с, 6H), 3,54 (тд,  $J = 9,8, 4,9$  Гц, 2H), 2,91 – 2,80 (м, 2H), 2,22 (д,  $J = 13,1$  Гц, 2H), 2,14 – 2,02 (м, 8H), 1,90 – 1,72 (м, 4H), 1,54 – 1,22 (м, 8H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ : 779,33; найдено: 779,24.

**Пример 230: (1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклопентан-1-ол) (или (1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклопентан-1-ол)**



Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,82 (с, 2H), 7,47 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 7,23 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,27 (д,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 4,20 (к,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 4,14 (д,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 4,05 (с, 6H), 3,38 – 3,31 (м, 2H), 2,23 (дт,  $J = 13,5, 6,7$  Гц, 2H), 2,08 (с, 6H), 2,04 – 1,99 (м, 2H), 1,79 (дк,  $J = 15,2, 7,5$  Гц, 4H), 1,65 (ддд,  $J = 13,1, 9,8, 5,9$  Гц, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ : 751,30; найдено: 751,10.

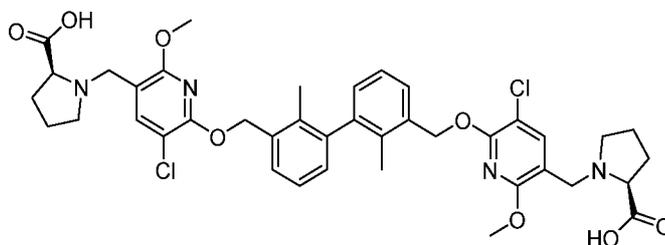
**Пример 231: 1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклобутан-1-карбонитрил) (или 1,1'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен)бис(азандиил)бис(циклобутан-1-карбонитрил)**



Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя 1-аминоциклобутан-1-карбонитрил вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,81 (с, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,22 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,06 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H),

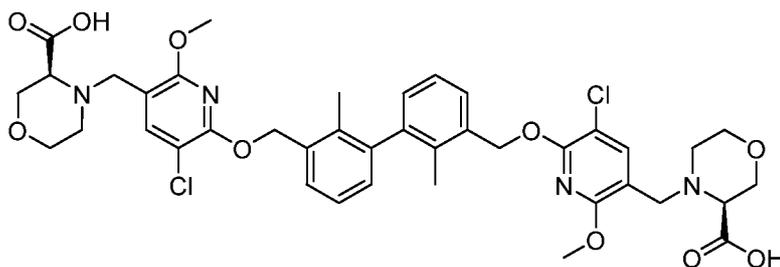
5,58 (с, 4H), 4,11 (с, 3H), 4,04 (с, 6H), 2,96 – 2,43 (м, 8H), 2,33 – 2,20 (м, 2H), 2,20 – 2,10 (м, 2H), 2,07 (с, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>4</sub>: 763,2; найдено: 762,9.

**Пример 232: (2'S)-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))ди-L-пролин (или (2'S)-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))ди-L-пролин)**



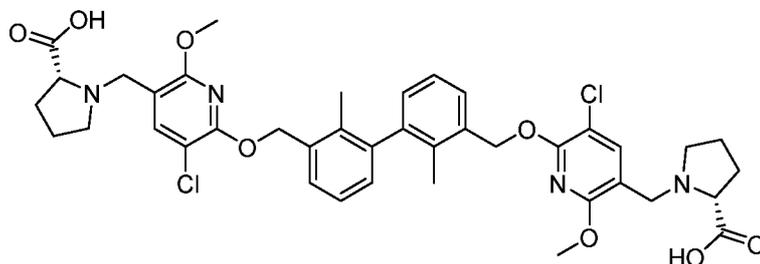
Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя L-пролин вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,84 (с, 2H), 7,47 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,38 (к, *J* = 13,9 Гц, 4H), 4,32 – 4,26 (м, 2H), 4,05 (с, 6H), 3,61 (ддд, *J* = 11,0, 7,5, 3,9 Гц, 2H), 3,41 – 3,31 (м, 2H), 2,62 – 2,51 (м, 2H), 2,25 – 2,11 (м, 4H), 2,09 (с, 6H), 2,06 – 1,96 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 779,26; найдено: 779,10.

**Пример 233: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(морфолин-3-карбоновая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(морфолин-3-карбоновая кислота))**



Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя (S)-морфолин-3-карбоновую кислоту вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,86 (с, 2H), 7,48 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,52 – 4,33 (м, 4H), 4,30 – 4,14 (м, 4H), 4,13 – 3,90 (м, 8H), 3,87 – 3,70 (м, 4H), 3,55 – 3,43 (м, 2H), 3,28 – 3,18 (м, 2H), 2,09 (с, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 811,25; найдено: 810,97.

**Пример 234:** (2'R)-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))ди-D-пролин (или (2'R)-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))ди-D-пролин)



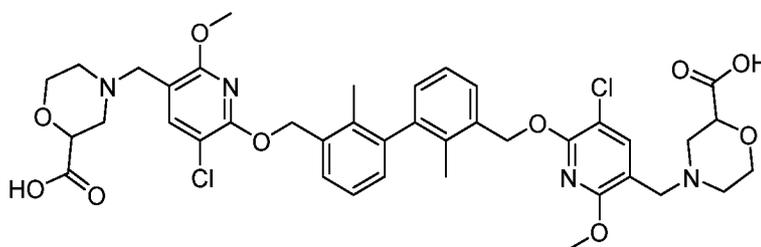
5

Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя D-пролин вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,84 (с, 2H), 7,47 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,38 (к, *J* = 13,9 Гц, 4H), 4,32 – 4,26 (м, 2H), 4,05 (с, 6H), 3,61 (ддд, *J* = 11,0, 7,5, 3,9 Гц, 2H), 3,41 – 3,31 (м, 2H), 2,62 – 2,51 (м, 2H), 2,25 – 2,11 (м, 4H), 2,09 (с, 6H), 2,06 – 1,96 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 779,26; найдено: 779,09.

10

**Пример 235:** 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(морфолин-2-карбоновая кислота) (или 4,4'-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(морфолин-2-карбоновая кислота))

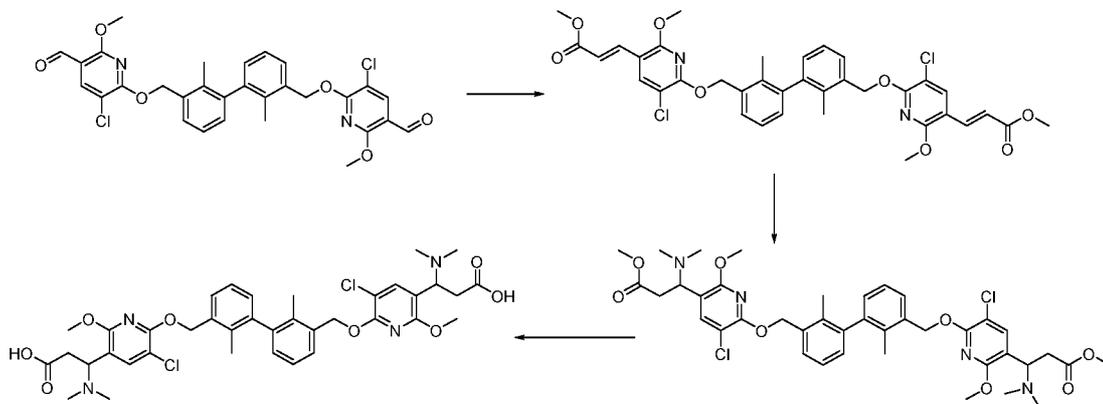
15



Получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя морфолин-2-карбоновую кислоту вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,86 (с, 2H), 7,48 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,43 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,29 (с, 4H), 4,12 (дт, *J* = 12,4, 2,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 6H), 3,90 – 3,81 (м, 2H), 3,65 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,43 – 3,31 (м, 4H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 2,08 (с, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 811,25; найдено: 811,00.

20

**Пример 236: 3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(3-(диметиламино)пропановая кислота) (или 3,3'-(6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(3-(диметиламино)пропановая кислота))**



5

К раствору метил-2-(диметоксифосфорил)ацетата (0,083 мл, 0,52 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °С по каплям добавляли *n*-BuLi (1,94 М в гексане, 0,27 мл, 0,52 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут. Затем одной порцией добавляли 6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (100 мг, 0,172 ммоль) в виде твердого вещества и оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре еще на 30 минут. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O и экстрагировали водный слой CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 5 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc в гексане) с получением диметил-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-

10 метоксиникотинальдегид) (100 мг, 0,172 ммоль) в виде твердого вещества и оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре еще на 30 минут. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O и экстрагировали водный слой CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 5 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc в гексане) с получением диметил-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-

15 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))(2E,2'E)-диакрилата в виде твердого вещества.

15

К раствору диметиламина (2,0 М в ТГФ, 0,43 мл, 0,87 ммоль) при -78 °С по каплям добавляли *n*-BuLi (1,94 М в гексане, 0,45 мл, 0,87 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор диметил-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))(2E,2'E)-диакрилата (60 мг, 0,087 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь перемешивали при -78 °С еще 1 час, затем по каплям добавляли MeOH (1 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры, концентрировали и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (25-95% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением диметил-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(3-(диметиламино)пропаноата) в виде твердого вещества.

20 3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))(2E,2'E)-диакрилата (60 мг, 0,087 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь перемешивали при -78 °С еще 1 час, затем по каплям добавляли MeOH (1 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры, концентрировали и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (25-95% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением диметил-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(3-(диметиламино)пропаноата) в виде твердого вещества.

25 метоксипиридин-6,3-диил))бис(3-(диметиламино)пропаноата) в виде твердого вещества.

25

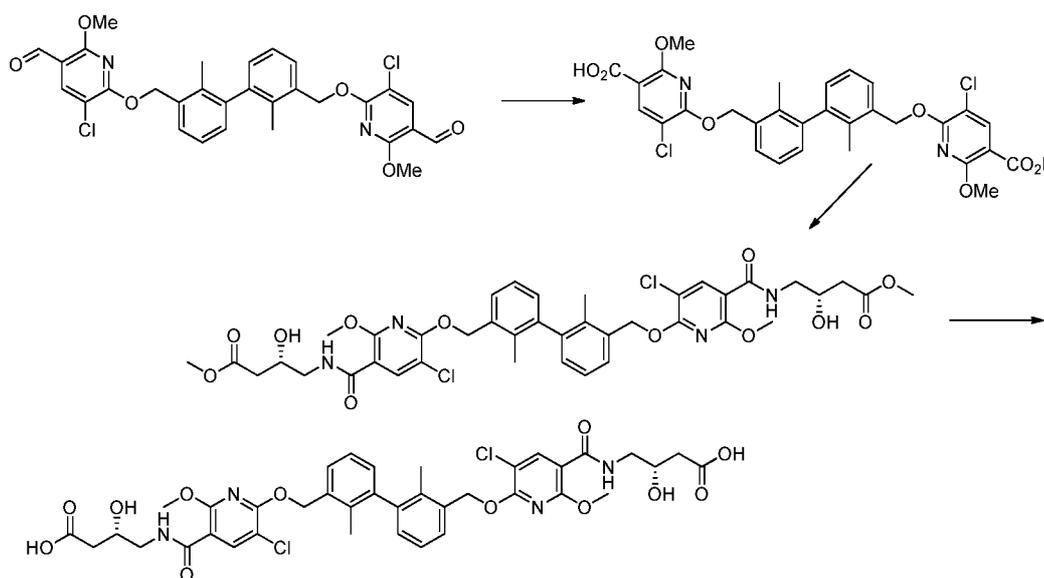
К раствору диметил-3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(3-(диметиламино)пропаноата) (65 мг, 0,083 ммоль) в ТГФ/H<sub>2</sub>O/ДМСО (1:1:1 по объему, 3 мл) добавляли LiOH (14 мг, 0,33 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 30 минут, затем очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (25 – 98% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением 3,3'-

30 очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (25 – 98% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением 3,3'-

30

(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(3-(диметиламино)пропановой кислоты) в виде неразделимой смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,91 (д, *J* = 1,7 Гц, 2H), 7,47 (т, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,25 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,12 – 7,06 (м, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,95 – 4,91 (м, 2H), 4,07 (д, *J* = 2,7 Гц, 6H), 3,26 – 3,10 (м, 4H), 2,82 (с, 12H), 2,09 (д, *J* = 4,0 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 755,26; найдено: 755,33.

**Пример 237: (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотиноил))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



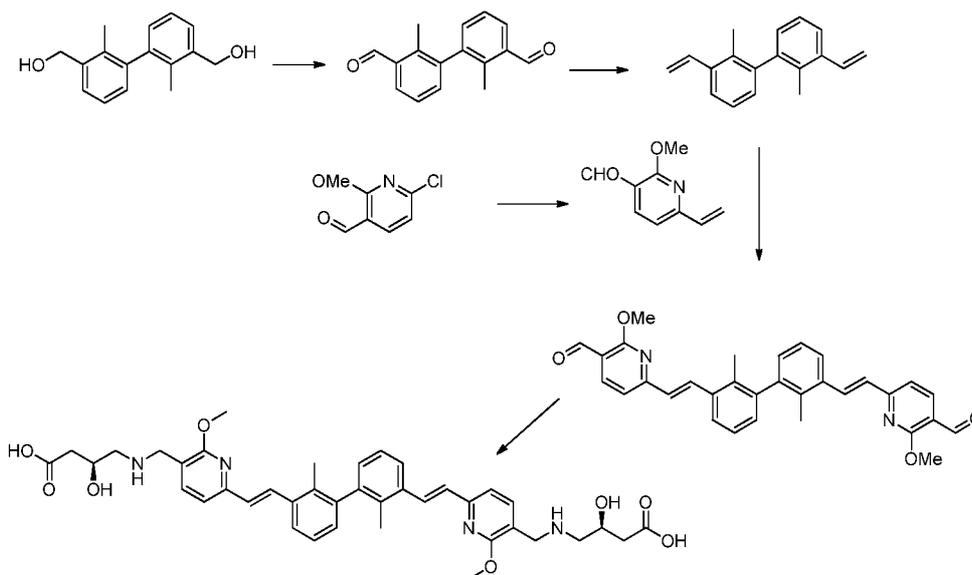
К суспензии 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотиноальдегида) (390 мг, 0,67 ммоль) и 2-метил-2-бутена (1,28 мл, 12,1 ммоль) в *t*BuOH/ТГФ (2:3 об./об., 50 мл) добавляли раствор NaClO<sub>2</sub> (728 мг, 8,05 ммоль) и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,21 г, 10,1 ммоль) в H<sub>2</sub>O (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разбавляли EtOAc (50 мл), промывали NH<sub>4</sub>Cl (3 X 50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-13% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотиновой кислоты) в виде твердого вещества.

6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотиновую кислоту) (389 мг, 0,63 ммоль), метил-(S)-4-амино-3-гидроксибутаноат (253 мг, 2 ммоль), NATU (579 мг, 2 ммоль) и DIPEA (0,74 мл, 3 ммоль) перемешивали в ДМФА (20 мл) в течение 15 минут. Смесь концентрировали и очищали остаток препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (35 – 98% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением диметил-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотиноил))бис(азандиил))(3S,3'S)-бис(3-гидроксибутаноата) в виде твердого вещества.

(3*S*,3'*S*)-4,4'-((6,6'-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотиноил))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту) получали таким же с использованием общей методики, как пример 36, используя диметил-4,4'-((6,6'-(((2,2'-

5 метоксиникотиноил))бис(азандиил))(3*S*,3'*S*)-бис(3-гидроксибутаноат) вместо диметил-3,3'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(3-(диметиламино)пропаноата). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>) δ 8,35 (с, 2H), 7,54 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,30 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,13 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,68 (с, 4H), 4,21 (с, 2H), 4,14 (с, 6H), 3,66 – 3,55 (м, 2H), 3,50 – 3,39 (м, 2H), 2,56 (дд, *J* = 15,6, 4,7 Гц, 2H), 2,46 (дд, *J* = 15,7, 7,9 Гц, 2H), 10 2,12 (с, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>: 815,21; найдено: 815,31.

**Пример 238: (3*S*,3'*S*)-4,4'-((((1*E*,1'*E*)-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(этен-2,1-диил))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3*S*,3'*S*)-4,4'-(((6,6'-((1*E*,1'*E*)-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(этен-2,1-диил))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-дикарбальдегид: к раствору (2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)диметанол (150 мг, 0,62 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (630 мг, 1,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), выливали в раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1 М водн., 10 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный, 2 X 10 мл). Органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-25% EtOAc в гексане) с получением продукта в виде твердого вещества.

2,2'-Диметил-3,3'-дивинил-1,1'-бифенил: к суспензии метилтрифенилфосфония бромида (19,9 г, 53 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °С по каплям добавляли *n*-BuLi (1,8 М в гексане, 29 мл, 53 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем по каплям добавляли 2,2'-диметил-[1,1'-

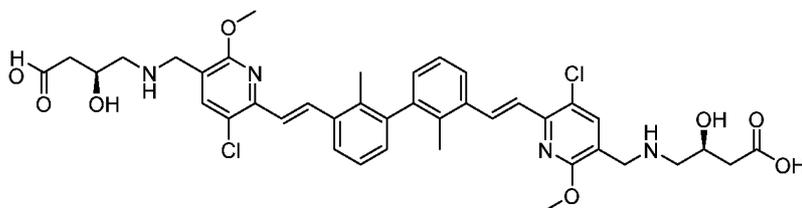
бифенил]-3,3'-дикарбальдегид (4,85 г, 20 ммоль) в ТГФ (25 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов, затем разбавляли Et<sub>2</sub>O (400 мл), промывали NH<sub>4</sub>Cl (насыщенный водный, 300 мл). Органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, гексан) с получением  
5 продукта в виде твердого вещества.

2-Метокси-6-винилникотинальдегид: смесь 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (2,69 г, 16 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (4,22 мл, 39 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (287 мг, 0,78 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,99 г, 47 ммоль) в диоксане (20 мл) и H<sub>2</sub>O (4 мл) 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном и затем нагревали до 80 °C в  
10 течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0 – 15% EtOAc в гексане) с получением продукта в виде маслянистого вещества.

6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(этен-2,1-диил))бис(2-метоксиникотинальдегид): смесь 2,2'-диметил-3,3'-дивинил-1,1'-бифенила (500 мг, 2 ммоль) и 2-метокси-6-винилникотинальдегида (870 мг, 5 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) продували аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли катализатор метатезиса Ховеяда-Граббса второго поколения (267 мг, 0,427 ммоль) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 20 часов. Смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0 – 30% EtOAc в гексане) с получением продукта в виде твердого вещества.

(3S,3'S)-4,4'-((((1E,1'E)-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(этен-2,1-диил))бис(2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту) получали таким же с использованием общей методики, как пример 226, используя (S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту вместо (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола, и используя 6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(этен-2,1-диил))бис(2-метоксиникотинальдегид) вместо  
25 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,14 (д, *J* = 15,7 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,37 – 4,29 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,24 (дд, *J* = 12,7, 3,0 Гц, 1H), 3,03 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,56 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для  
30 C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 711,34; найдено: 711,03.

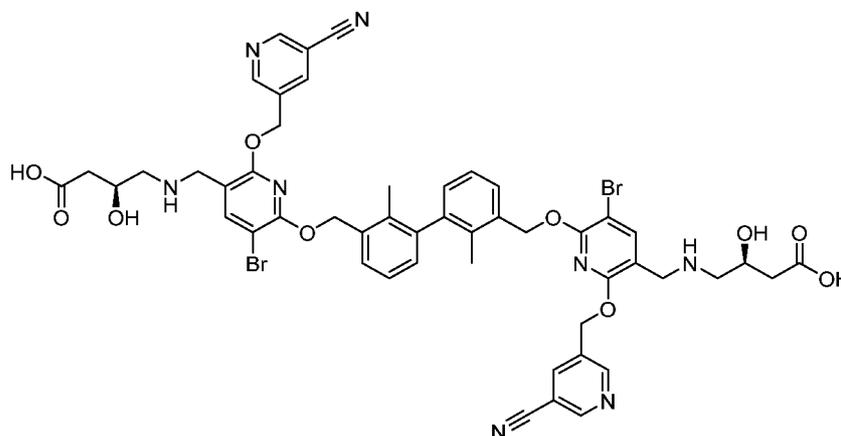
**Пример 239:** (3S,3'S)-4,4'-((((1E,1'E)-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(этен-2,1-диил))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-((((6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(этен-2,1-диил))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))



5-Хлор-2-метокси-6-винилникотинальдегид: смесь 5,6-дихлор-2-метоксиникотинальдегида (1,4 г, 6,7 ммоль), трибутил(винил)олова (2,2 мл, 7,4 ммоль), LiCl (346 мг, 8,04 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (550 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (30 мл) продували аргоном в течение 15 минут. Смесь нагревали до 95 °С в течение 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) и промывали KF (насыщенный водный, 3 X 20 мл). Органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0 – 30% EtOAc в гексане) с получением продукта в виде твердого вещества.

10 (3S,3'S)-4,4'-((((1E,1'E)-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(этен-2,1-диил))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту) получали таким же с использованием общей методики, как пример 238, используя 5-хлор-2-метокси-6-винилникотинальдегид вместо 2-метокси-6-винилникотинальдегида. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (д, J = 15,4 Гц, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,73 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 15,4 Гц, 2H), 7,32 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 4,32 (дтд, J = 8,0, 5,7, 5,0, 2,4 Гц, 2H), 4,25 (с, 4H), 4,11 (с, 6H), 3,26 (дд, J = 12,8, 2,9 Гц, 2H), 3,05 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 2,17 (с, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 779,26; найдено: 779,01.

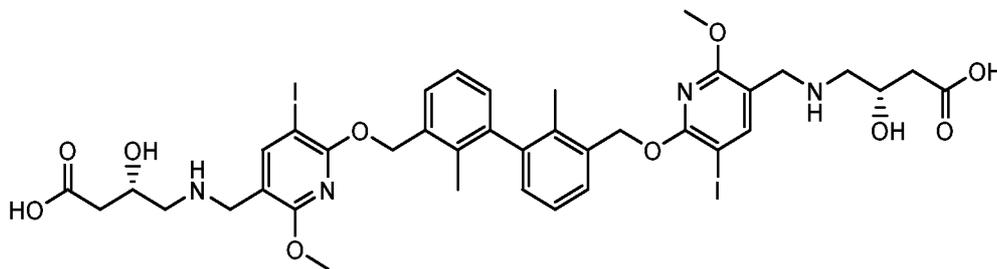
20 **Пример 240: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



25

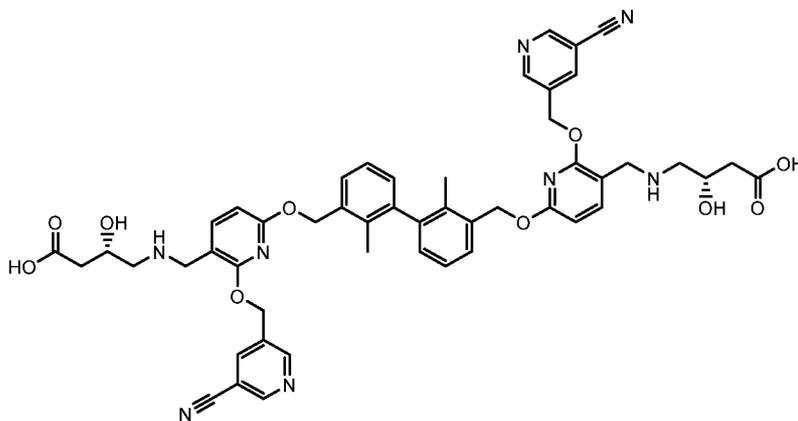
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования. [M+1] = 1081,8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,91 (дд, *J* = 28,7, 2,1 Гц, 5H), 8,33 (с, 2H), 7,40 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,23 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,61 (с, 2H), 5,48 (с, 6H), 4,24 (с, 4H), 3,47 (с, 2H), 3,26 – 3,21 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 3,04 (д, *J* = 10,0 Гц, 2H), 2,54 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,04 (с, 4H).

**Пример 241: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-йод-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-йод-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



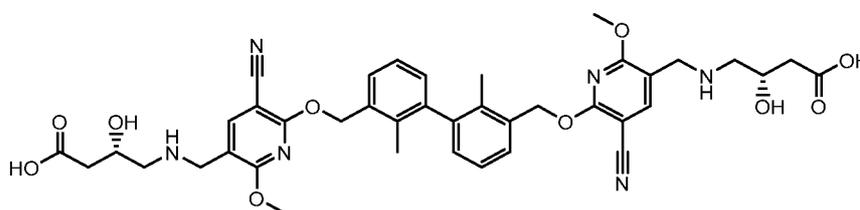
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования. [M+1] = 971,6. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,09 (с, 2H), 7,49 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,11 – 7,05 (м, 2H), 5,55 (с, 4H), 4,31 – 4,22 (м, 2H), 4,14 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,20 (дд, *J* = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 2,99 (дд, *J* = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,54 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,12 (с, 6H).

**Пример 242: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



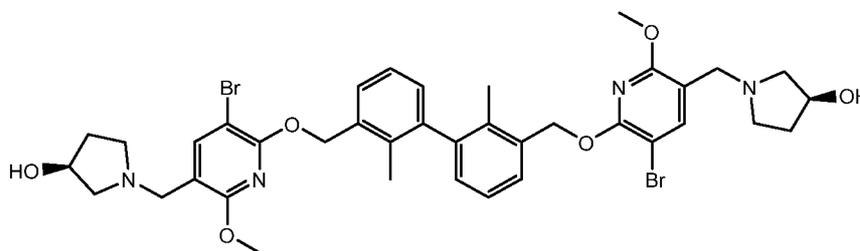
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования. [M+1] = 924,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,94 – 8,81 (м, 3H), 8,25 (дд, *J* = 48,8 Гц, 2H), 7,77 (дд, *J* = 8,1, 5,8 Гц, 2H), 7,38 (дд, *J* = 17,4, 7,6 Гц, 2H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 7,09 – 7,03 (м, 2H), 6,58 (дд, *J* = 15,5, 8,1 Гц, 2H), 5,63 – 5,55 (м, 1H), 5,54 – 5,35 (м, 3H), 4,30 – 4,20 (м, 4H), 3,49 – 3,46 (м, 2H), 3,25 – 2,80 (м, 9H), 2,54 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,49 – 2,45 (м, 2H), 2,01 (д, *J* = 16,2 Гц, 6H).

**Пример 243: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циано-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-циано-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))**



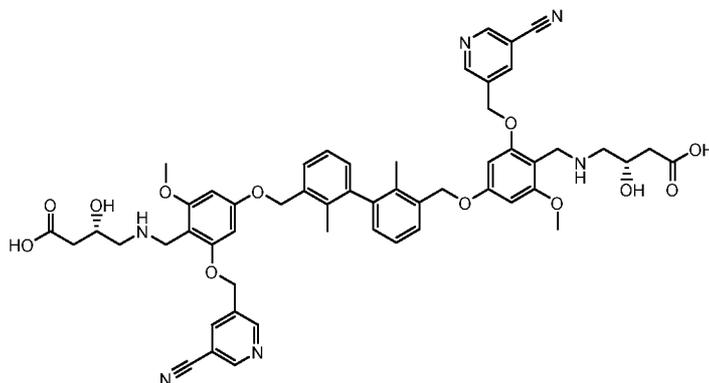
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования. [M+1] = 769,8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,06 (с, 2H), 7,50 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,27 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,10 (дд, *J* = 7,5, 1,3 Гц, 2H), 5,67 (с, 4H), 4,33 – 4,25 (м, 2H), 4,18 (с, 4H), 4,14 (с, 6H), 3,23 (дд, *J* = 12,8, 3,0 Гц, 2H), 3,02 (дд, *J* = 12,8, 9,9 Гц, 2H), 2,55 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,11 (с, 6H).

**Пример 244: (3S,3'S)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(пирролидин-3-ол) (или (3S,3'S)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(пирролидин-3-ол))**



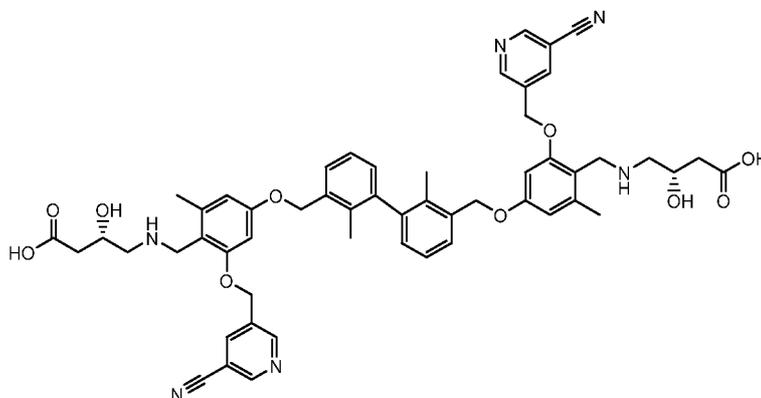
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования. [M+1] = 813,6. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,00 (с, 2H), 7,49 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,55 – 4,50 (м, 2H), 4,33 (д, *J* = 37,0 Гц, 4H), 4,06 (д, *J* = 3,3 Гц, 6H), 3,74 – 3,40 (м, 7H) 3,25 – 3,10 (м, 4H), 2,10 (с, 7H).

**Пример 245: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен)бис(окси)бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-6-метокси-4,1-  
фенилен)бис(метилен)бис(азандирил)бис(3-гидроксибутановая кислота)**



5            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования. [M+1] = 982,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,91 (дд, *J* = 13,5, 2,0 Гц, 4H), 8,35 (т, *J* = 2,1 Гц, 2H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,17 – 7,01 (м, 2H), 6,65 – 6,34 (м, 4H), 5,25 (д, *J* = 35,1 Гц, 6H), 4,28 (с, 4H), 3,91 (с, 6H), 3,14 (дд, *J* = 12,9, 3,1 Гц, 2H), 2,93 (дд, *J* = 12,8, 10,0 Гц, 2H), 2,50 (дд, *J* = 6,3, 1,7 Гц, 4H), 2,05 (с, 6H).

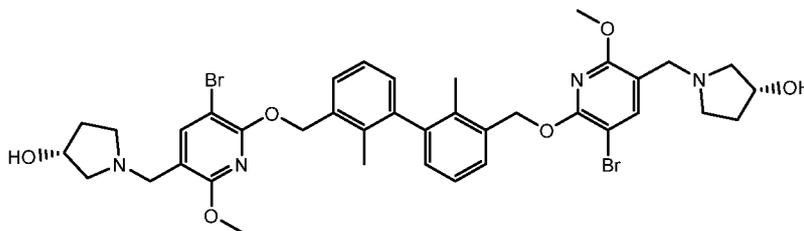
10            **Пример 246: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен)бис(окси)бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-6-метил-4,1-  
фенилен)бис(метилен)бис(азандирил)бис(3-гидроксибутановая кислота)**



15            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования. [M+1] = 950,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,91 (дд, *J* = 13,5, 2,0 Гц, 4H), 8,35 (т, *J* = 2,1 Гц, 2H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,14 – 7,03 (м, 2H), 6,58 – 6,40 (м, 4H), 5,24 (д, *J* = 35,1 Гц, 6H), 4,28 (с, 4H), 3,95 (с, 6H), 3,14 (дд, *J* = 12,9, 3,1 Гц, 2H), 2,90 (дд, *J* = 12,8, 10,0 Гц, 2H), 2,50 (дд, *J* = 6,3, 1,7 Гц, 4H), 2,02 (с, 6H).

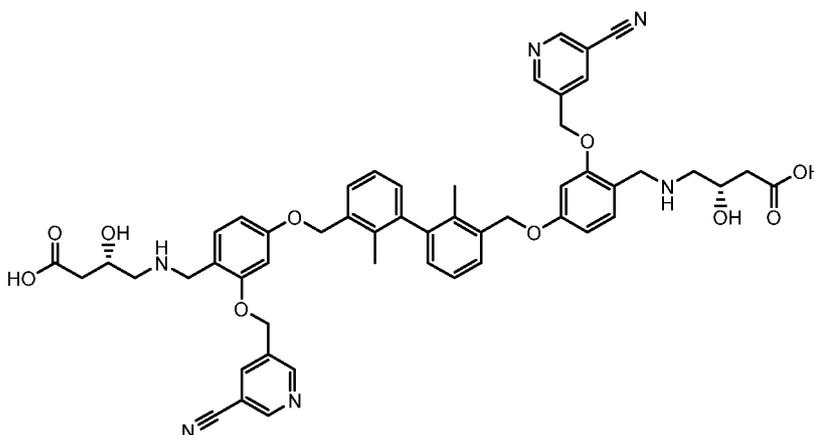
20            **Пример 247: (3R,3'R)-1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-  
диил)бис(метилен)бис(пирролидин-3-ол) (или (3R,3'R)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-  
бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-**

диил))бис(метилен))бис(пирролидин-3-ол))



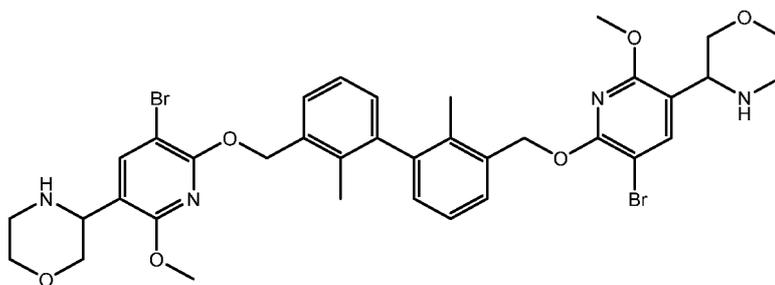
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования. [M+1] = 813,6. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,00 (с, 2H), 7,49 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,59 (с, 4H), 4,55 – 4,50 (м, 2H), 4,33 (д, *J* = 37,0 Гц, 4H), 4,06 (д, *J* = 3,3 Гц, 6H), 3,74 – 3,40 (м, 7H) 3,25 – 3,10 (м, 4H), 2,10 (с, 7H).

10 **Пример 248: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиол))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



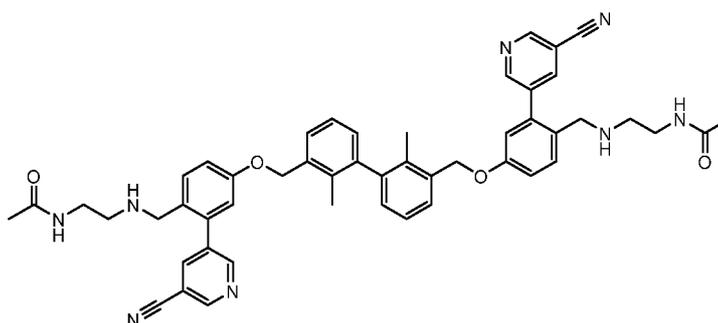
15 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования. [M+1] = 922,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,55 – 8,40 (м, 6H), 7,45 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 6,88 (д, *J* = 2,3 Гц, 2H), 6,77 (дд, *J* = 8,4, 2,2 Гц, 2H), 5,28 (с, 4H), 5,17 (с, 4H), 4,20 – 4,05 (м, 6H), 3,05 – 2,75 (м, 4H), 2,55 – 2,45 (м, 4H), 1,99 (с, 6H).

**Пример 249: 3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))диморфолин (или 3,3'-((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))диморфолин))**



В 2-драгмовую пробирку добавляли 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксиникотинальдегид) (100 мг, 0,15 ммоль), 2-  
 ((трибутилстаннил)метокси)этан-1-амин (55 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), молекулярные сита с  
 5 размером ячейки 4 ангстрем (15 мг) и метиленхлорид (1,0 мл, 0,15М) при комнатной температуре.  
 Смесь перемешивали в течение 2 часов. В отдельную пробирку добавляли трифлат меди (II) (54  
 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-лутидин (18 мкл, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), метиленхлорид (1,0 мл) и  
 гексафтор-2-пропанол (0,6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2  
 часов. К раствору меди по каплям добавляли суспензию оловянного реагента (после  
 10 фильтрования через молекулярные сита) и перемешивали полученную смесь в течение ночи при  
 комнатной температуре. Суспензию разбавляли N,N-диметилформамидом и напрямую загружали  
 на обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ с получением 3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-  
 3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))диморфолина. [M+1] =  
 785,5. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,96 (с, 2H), 7,47 (дд, *J* = 7,4, 1,3 Гц, 2H), 7,24 (т, *J* = 7,6 Гц,  
 15 2H), 7,07 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,57 (дд, *J* = 9,7, 3,9 Гц, 2H), 4,18 – 3,93 (м, 12H),  
 3,83 (ддд, *J* = 13,3, 9,3, 4,3 Гц, 2H), 3,36 (д, *J* = 3,5 Гц, 4H), 2,09 (с, 6H).

**Пример 250:** N,N'-(((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
 (5-цианопиридин-3-ил)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-  
 диил))диацетамид

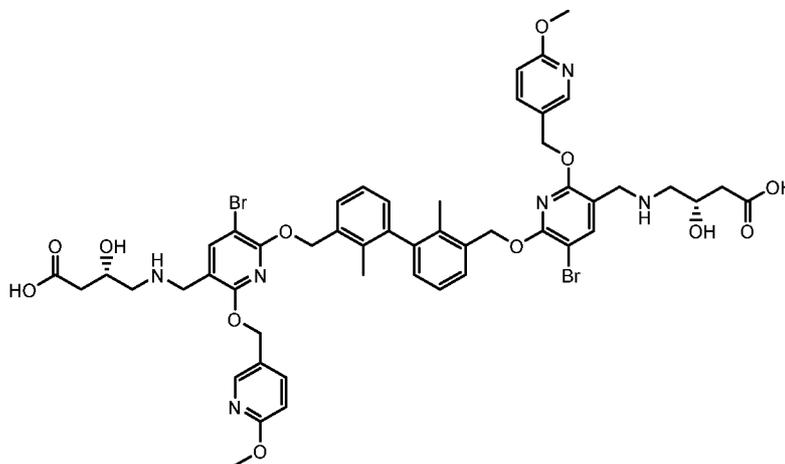


20  
 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
 восстановительного аминирования. [M+1] = 828,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, *J* = 1,9  
 Гц, 2H), 8,82 (д, *J* = 2,1 Гц, 2H), 8,25 (т, *J* = 2,1 Гц, 2H), 7,63 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,48 – 7,36 (м, 2H),  
 7,34 – 7,19 (м, 4H), 7,14 – 6,98 (м, 4H), 5,23 (с, 4H), 4,16 (с, 4H), 3,35 (т, *J* = 5,6 Гц, 4H), 3,04 (т, *J* =  
 25 5,6 Гц, 4H), 2,03 (с, 6H), 1,94 (с, 6H).

**Пример 251:** (S)-4-(((6-((3'-(((5-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-1-((5-

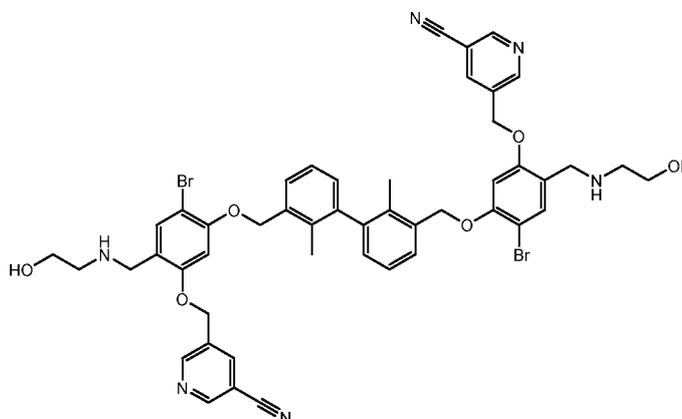


диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((6-  
 метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-  
 5 гидроксibuтановая кислота))



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
 восстановительного аминирования. [M+1] = 1091,8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,94 – 8,79  
 (м, 3H), 8,24 (дд, *J* = 48,8 Гц, 2H), 7,77 (дд, *J* = 8,1, 5,8 Гц, 2H), 7,38 (дд, *J* = 17,0, 7,5 Гц, 2H), 7,28 –  
 10 7,20 (м, 2H), 7,00 – 7,03 (м, 2H), 6,49 (дд, *J* = 15,4, 8,1 Гц, 2H), 5,63 – 5,55 (м, 1H), 5,54 – 5,35 (м,  
 3H), 4,30 – 4,19 (м, 4H), 3,49 – 3,46 (м, 2H), 3,25 – 2,80 (м, 9H), 2,54 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,49 – 2,45  
 (м, 2H), 1,98 (д, *J* = 16,2 Гц, 6H).

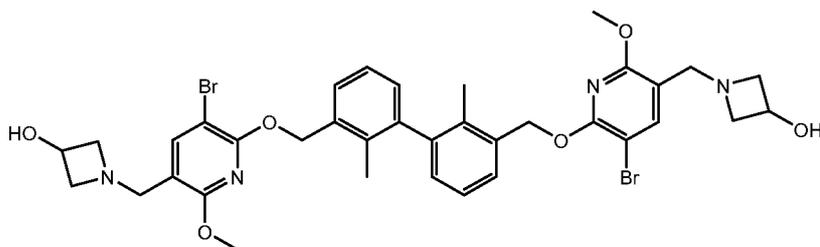
**Пример 254:** 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-  
 бром-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-3,1-  
 15 фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-  
 бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-  
 5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
 20 восстановительного аминирования. [M+1] = 103,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*<sub>3</sub>) δ 8,94 (дд, *J*

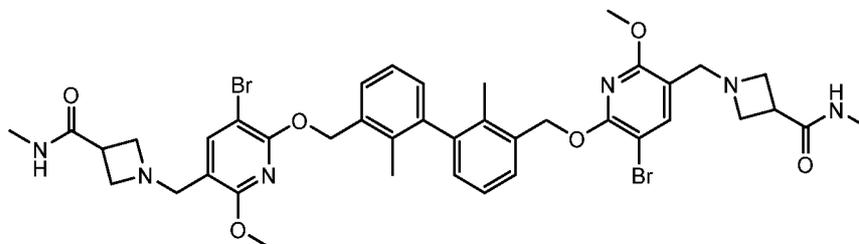
= 7,2, 2,0 Гц, 4Н), 8,29 (т,  $J = 2,1$  Гц, 2Н), 7,62 (с, 2Н), 7,57 – 7,48 (м, 2Н), 7,33 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2Н), 7,18 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2Н), 6,94 (с, 2Н), 5,30 (д,  $J = 7,8$  Гц, 8Н), 4,21 (с, 4Н), 3,75 – 3,67 (м, 4Н), 3,08 (д,  $J = 6,6$  Гц, 4Н), 2,11 (с, 6Н).

**Пример 255:** 1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
5 бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азетидин-3-ол) (или 1,1'-((6,6'-(((2,2'-  
диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-  
диил))бис(метилен))бис(азетидин-3-ол))



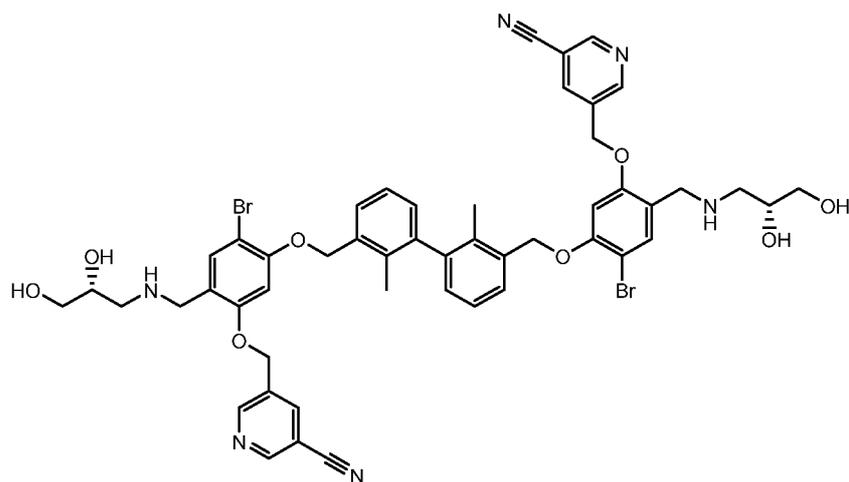
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
10 восстановительного аминирования.  $[M+1] = 785,5$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,96 (с, 2Н),  
7,48 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2Н), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2Н), 7,08 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2Н), 5,58 (с, 4Н), 4,63 – 4,53  
(м, 2Н), 4,35 – 4,45 (м, 8Н), 4,10 – 4,00 (м, 10Н), 2,09 (с, 6Н).

**Пример 256:** 1,1'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
15 бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(N-метилазетидин-3-карбоксамид) (или  
1,1'-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-  
метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(N-метилазетидин-3-карбоксамид))



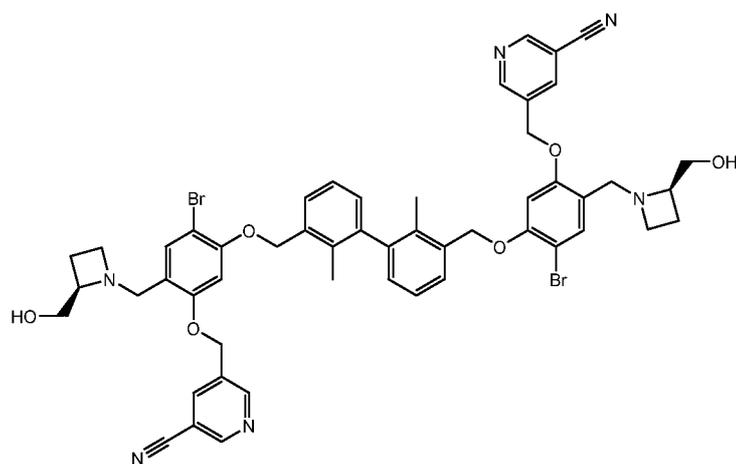
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
20 восстановительного аминирования.  $[M+1] = 867,6$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,96 (с, 2Н),  
7,48 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2Н), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2Н), 7,08 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2Н), 5,58 (с, 4Н), 4,63 – 4,53  
(м, 2Н), 4,35 – 4,45 (м, 8Н), 4,15 – 4,05 (м, 10Н), 3,52 (с, 6Н), 2,05 (с, 6Н).

**Пример 257:** 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-  
бром-6-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)метил)-3,1-  
25 фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((R)-(((2,2'-диметил-[1,1'-  
бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-2-(((R)-2,3-  
дигидроксипропил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 1023,8$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,98 – 8,84 (м, 4H), 8,28 (с, 2H), 7,62 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 7,54 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,33 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,18 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 6,93 (с, 2H), 5,30 (д,  $J = 6,9$  Гц, 8H), 4,21 (д,  $J = 10,3$  Гц, 4H), 3,53 (с, 4H), 3,09 (д,  $J = 38,5$  Гц, 6H), 2,08 (с, 6H).

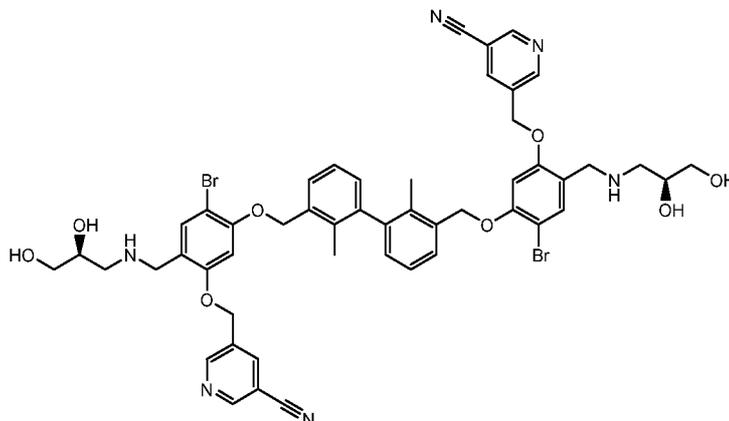
**Пример 258:** 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-6-(((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((R)-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-2-(((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 1015,8$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,03 (дд,  $J = 6,5, 2,0$  Гц, 4H), 8,50 (с, 2H), 7,69 (с, 2H), 7,52 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,29 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,18 (с, 2H), 7,16 – 6,99 (м, 2H), 5,37 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,53 – 4,12 (м, 6H), 3,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 3,77 (т,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 3,55 (д,  $J = 5,6$  Гц, 4H), 2,21 (к,  $J = 8,4$  Гц, 4H), 2,03 (с, 6H).

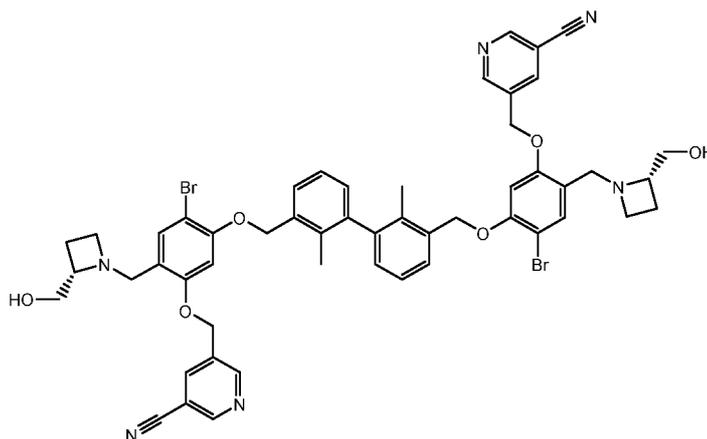
**Пример 259:** 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-6-(((S)-2,3-дигидроксипропил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил

фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((S)-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-2-(((S)-2,3-дигидроксипропил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)



5 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 1023,8$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,98 – 8,84 (м, 4H), 8,28 (с, 2H), 7,62 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 7,54 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,33 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,18 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 6,93 (с, 2H), 5,30 (д,  $J = 6,9$  Гц, 8H), 4,21 (д,  $J = 10,3$  Гц, 4H), 3,53 (с, 4H), 3,09 (д,  $J = 38,5$  Гц, 6H), 2,08 (с, 6H).

10 **Пример 260:** 5,5'-((((S)-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-6-(((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((S)-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-2-(((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)

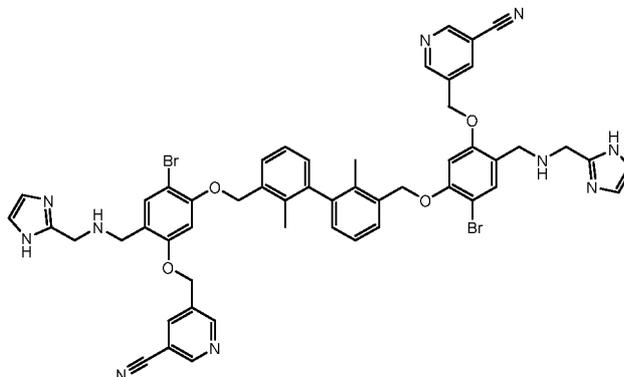


15 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 1015,8$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,03 (дд,  $J = 6,5, 2,0$  Гц, 4H), 8,50 (с, 2H), 7,69 (с, 2H), 7,52 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,29 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,18 (с, 2H), 7,16 – 6,99 (м, 2H), 5,37 (с, 4H), 5,31 (с, 4H), 4,53 – 4,12 (м, 6H), 3,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 3,77 (т,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 3,55 (д,  $J = 5,6$  Гц, 4H), 2,21 (к,  $J = 8,4$  Гц, 4H), 2,03 (с, 6H).

20

Пример 261: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(6-  
 (((1H-имидазол-2-ил)метил)амино)метил)-4-бром-3,1-  
 фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-  
 бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-(((1H-имидазол-2-ил)метил)амино)метил)-  
 4-бром-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил

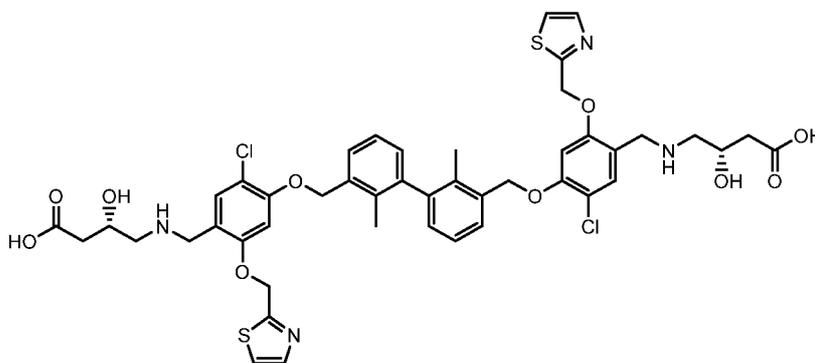
5



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
 восстановительного аминирования.  $[M+1] = 1035,8$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,09 – 8,89 (м,  
 4H), 8,43 (с, 2H), 7,68 (с, 2H), 7,51 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,36 – 7,19 (м, 6H), 7,15 (с, 2H), 7,10 (д,  $J =$   
 7,6 Гц, 2H), 5,32 (д,  $J = 15,7$  Гц, 8H), 4,15 (д,  $J = 11,4$  Гц, 8H), 2,03 (с, 6H).

10

Пример 262: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-(тиазол-2-илметокси)-4,1-  
 фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)



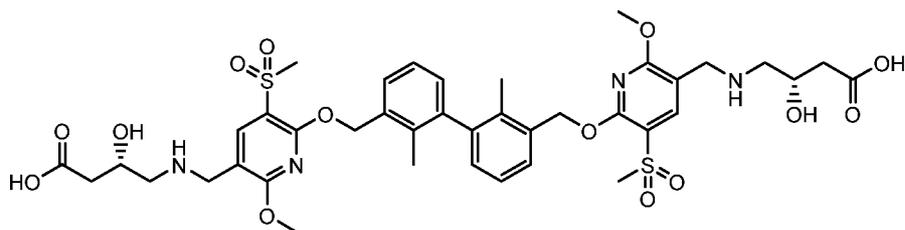
15

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
 восстановительного аминирования.  $[M+1] = 952,9$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  7,83 (д,  $J$   
 = 3,3 Гц, 2H), 7,59 (д,  $J = 2,8$  Гц, 2H), 7,50 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,30 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H),  
 7,15 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (с, 2H), 5,67 (с, 4H), 5,25 (с, 4H), 4,29 (д,  $J = 43,0$  Гц, 6H), 3,14 (д,  $J =$   
 52,2 Гц, 4H), 2,53 (т,  $J = 7,8$  Гц, 4H), 2,05 (с, 6H).

20

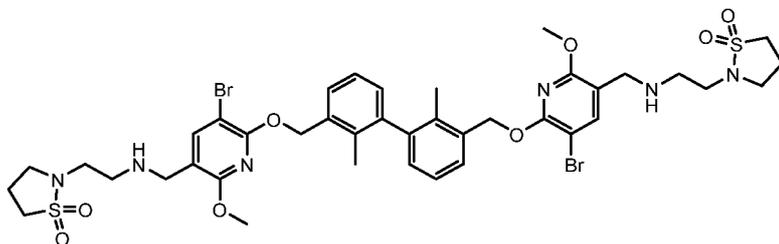
Пример 263: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-(метилсульфонил)пиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 (((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метокси-5-

(метилсульфонил)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))



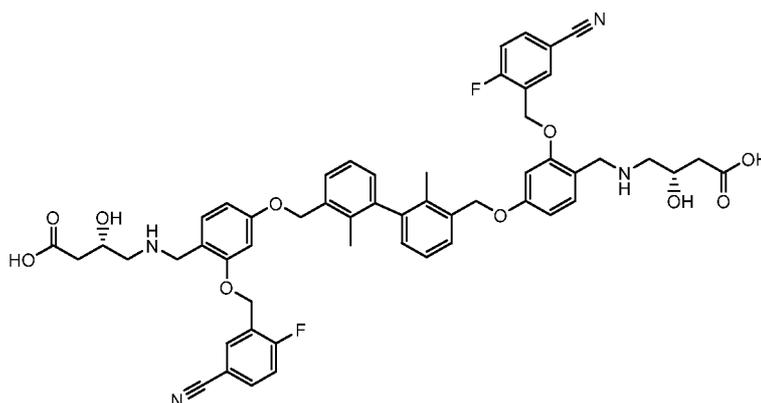
5 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 875,0$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,21 (с, 2H), 7,50 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,28 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,11 – 7,00 (м, 2H), 5,55 (с, 4H), 4,31 – 4,22 (м, 2H), 4,14 (с, 4H), 4,05 (с, 6H), 3,20 (дд,  $J = 12,7, 3,1$  Гц, 2H), 3,01 (с, 6H), 2,99 (дд,  $J = 12,7, 9,9$  Гц, 2H), 2,54 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,12 (с, 6H).

10 **Пример 264: 2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))бис(изотиазолидин-1,1-диоксид) (или 2,2'-((((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))бис(изотиазолидин-1,1-диоксид))**



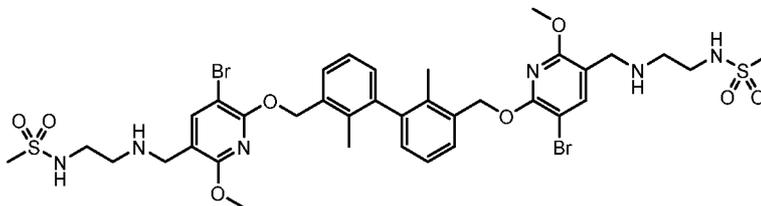
15 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 967,8$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,95 (с, 2H), 7,52 – 7,42 (м, 2H), 7,24 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,13 – 7,02 (м, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,18 (с, 4H), 4,06 (с, 6H), 3,54 – 3,03 (м, 8H), 2,37 (п,  $J = 6,9$  Гц, 4H), 2,09 (с, 6H).

20 **Пример 265: (3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-((5-циано-2-фторбензил)окси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



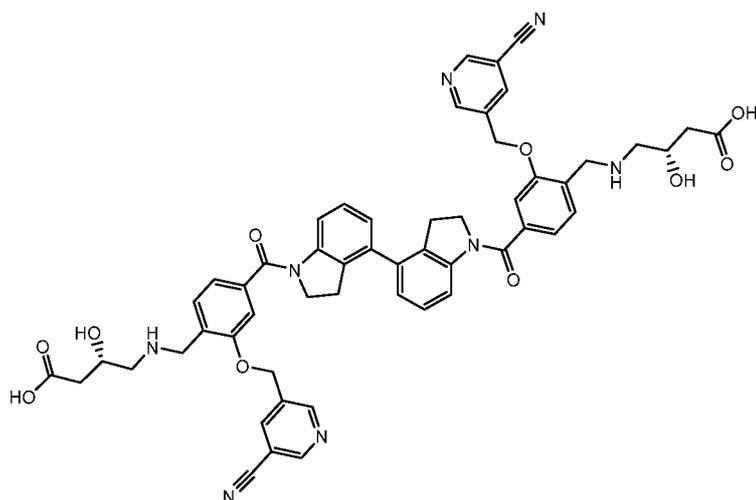
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 956,0$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,92 (дд,  $J = 6,1, 2,3$  Гц, 2H), 7,89 – 7,82 (м, 2H), 7,46 – 7,32 (м, 6H), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,11 – 7,05 (м, 2H),  
 5 6,82 (д,  $J = 2,3$  Гц, 2H), 6,76 (дд,  $J = 8,4, 2,3$  Гц, 2H), 5,22 (с, 4H), 5,17 (с, 4H), 4,23 (с, 6H), 3,18 (дд,  $J = 12,7, 3,0$  Гц, 2H), 2,96 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 2H), 2,51 (дд,  $J = 6,4, 2,5$  Гц, 4H), 2,03 (с, 6H).

**Пример 266:** N,N'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-  
 бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-  
 диил))диметансульфонамид (или N,N'-((((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 10 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))диметансульфонамид)



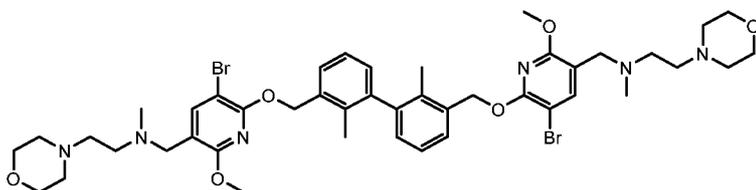
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 915,7$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,94 (с, 2H),  
 15 7,53 – 7,39 (м, 2H), 7,24 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,07 (дд,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 4,17 (с, 4H),  
 4,06 (с, 6H), 3,41 (т,  $J = 5,8$  Гц, 4H), 3,18 (т,  $J = 5,8$  Гц, 4H), 3,00 (с, 6H), 2,09 (с, 6H).

**Пример 267:** (3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-((5-цианопиридин-3-  
 ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)



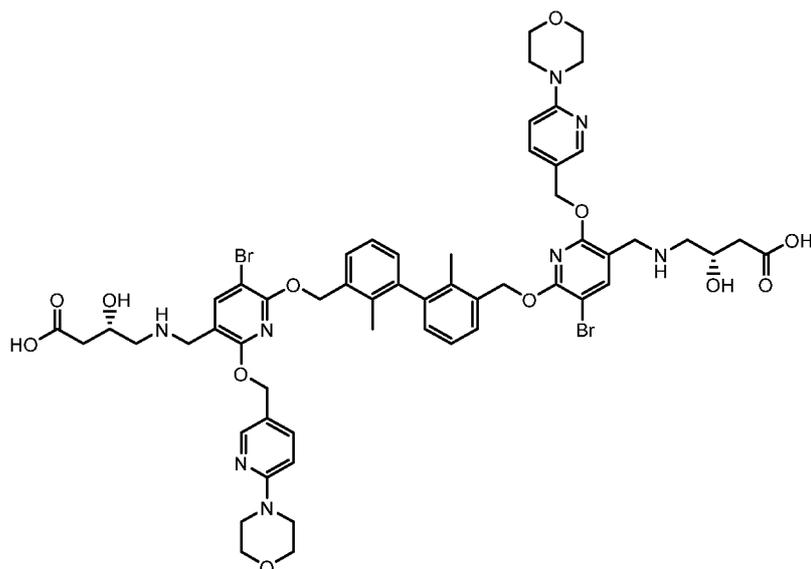
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 972,0$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,50 – 8,39 (м, 6H), 7,44 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,38 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,20 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,08 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 6,89 (д,  $J = 2,3$  Гц, 2H), 6,65 (дд,  $J = 8,4, 2,2$  Гц, 2H), 5,26 (с, 4H), 4,25 – 4,01 (м, 10H), 3,64 (т,  $J = 5,4$  Гц, 4H), 3,05 – 2,75 (м, 4H), 2,55 – 2,45 (м, 4H).

**Пример 268:** N,N'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(N-метил-2-морфолиноэтан-1-амин) (или N,N'-((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(N-метил-2-морфолиноэтан-1-амин))



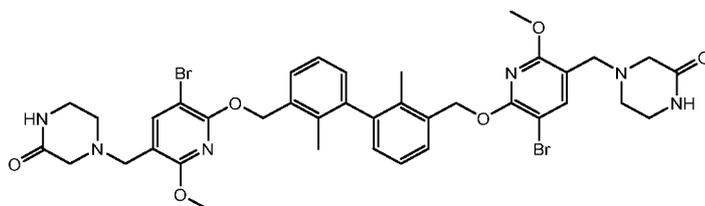
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 927,8$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,98 (с, 2H), 7,48 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,16 – 6,99 (м, 2H), 5,60 (с, 4H), 4,23 (с, 4H), 4,06 (с, 6H), 3,70 (т,  $J = 4,8$  Гц, 6H), 3,47 (дд,  $J = 3,3, 1,6$  Гц, 2H), 3,26 (д,  $J = 6,2$  Гц, 4H), 3,12 (т,  $J = 1,6$  Гц, 2H), 2,88 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 2,82 (с, 4H), 2,63 (с, 6H), 2,10 (с, 6H).

**Пример 269:** (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-((((6,6'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановая кислота))



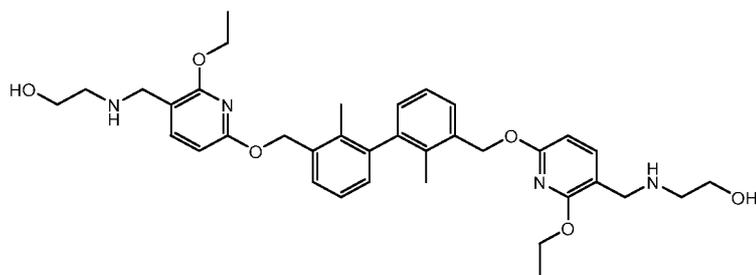
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 1202,0$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,19 (д,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 8,11 (дд,  $J = 9,4, 2,2$  Гц, 2H), 8,01 (с, 2H), 7,54 – 7,43 (м, 2H), 7,35 – 7,20 (м, 4H), 7,13 – 7,02 (м, 2H), 5,56 (д,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 5,48 (с, 4H), 4,19 (с, 2H), 3,92 – 3,79 (м, 6H), 3,70 – 3,52 (м, 10H), 3,22 – 3,10 (м, 4H), 3,03 – 2,90 (м, 2H), 2,50 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,09 (с, 4H), 1,28 (с, 8H).

**Пример 270:** 4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(пиперазин-2-он) (или 4,4'-((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(пиперазин-2-он))



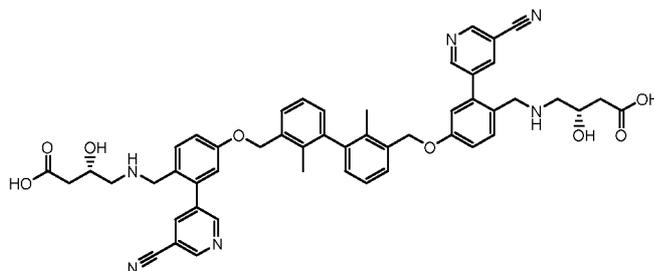
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 839,6$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,95 (с, 2H), 7,48 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,08 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 5,48 (с, 2H), 4,11 (с, 4H), 4,04 (с, 4H), 3,63 (с, 4H), 3,57 (с, 2H), 3,47 (т,  $J = 1,6$  Гц, 4H), 3,12 (т,  $J = 1,7$  Гц, 2H), 2,09 (с, 6H).

**Пример 271:** 2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-этоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол) (или 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-этоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-1-ол))



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 631,8$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,74 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,40 (дд,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 2H), 7,24 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,03 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2H), 6,51 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 5,41 (с, 4H), 4,35 (кд,  $J = 7,0, 1,7$  Гц, 4H), 4,02 (т,  $J = 5,2$  Гц, 4H), 3,63 (т,  $J = 5,3$  Гц, 4H), 3,09 – 2,83 (м, 4H), 1,98 (с, 6H), 1,30 (т,  $J = 7,0$  Гц, 6H).

**Пример 272: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(2-(5-цианопиридин-3-ил)-4,1-фенилен)бис(метилен)бис(азандирил)бис(3-гидроксипутановая кислота)**

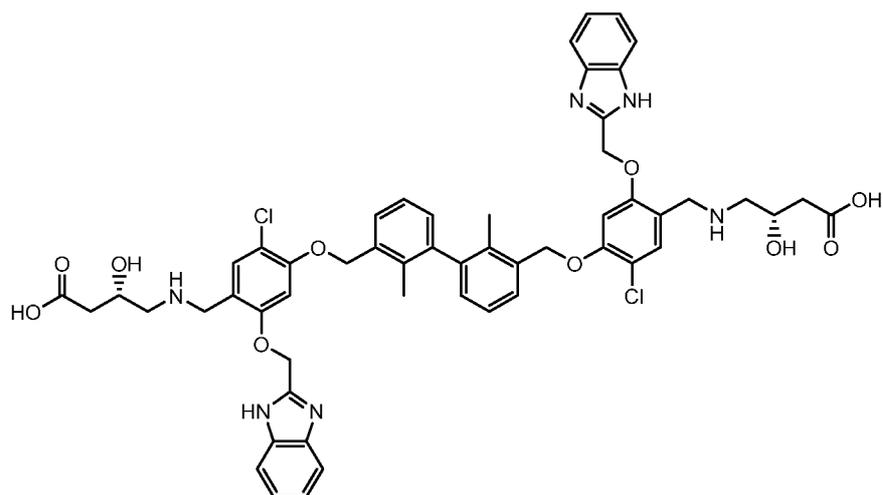


10

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 862,0$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 8,83 (д,  $J = 2,2$  Гц, 2H), 8,26 (т,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 7,65 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,44 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,34 – 7,19 (м, 4H), 7,15 – 7,03 (м, 4H), 5,23 (с, 4H), 4,18 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 4,15 – 4,02 (м, 2H), 3,61 – 3,43 (м, 2H), 3,17 – 3,02 (м, 2H), 2,86 (дд,  $J = 13,0, 9,6$  Гц, 2H), 2,46 (д,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 2,03 (с, 6H).

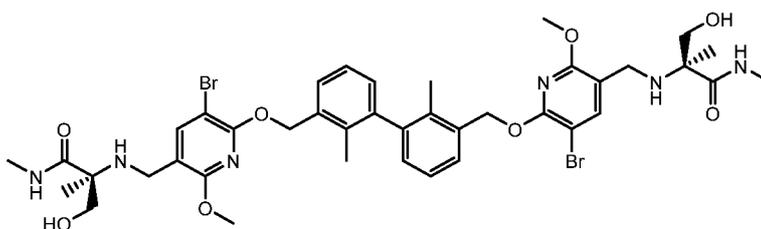
15

**Пример 273: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен)бис(окси))бис(2-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)-5-хлор-4,1-фенилен)бис(метилен)бис(азандирил)бис(3-гидроксипутановая кислота)**



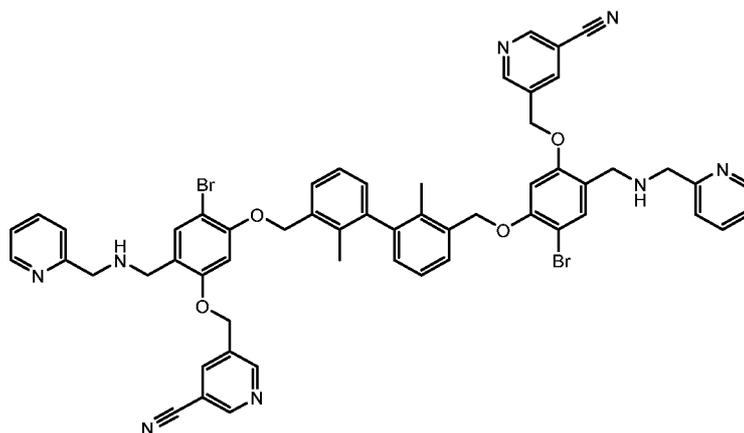
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 1018,9$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (дд,  $J = 5,9, 3,3$  Гц, 4H), 7,51 (с, 2H), 7,42 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 7,32 (с, 2H), 7,23 – 7,10 (м, 6H), 7,01 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 5,58 (с, 4H), 5,25 (с, 4H), 4,15 (с, 6H), 3,03 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 2,92 – 2,76 (м, 2H), 2,33 (дд,  $J = 15,9, 7,4$  Гц, 4H), 1,95 (с, 6H).

**Пример 274: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидрокси-N,2-диметилпропанамида) (или (2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидрокси-N,2-диметилпропанамида))**



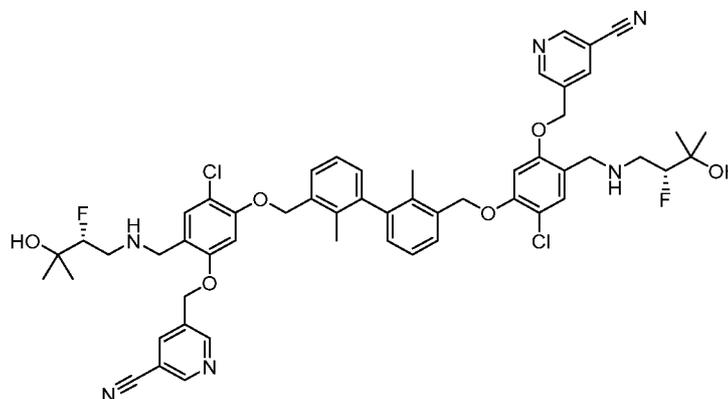
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 903,7$ .

**Пример 275: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-бром-6-(((пиридин-2-илметил)амино)метил)-3,1-фенилен)бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил**



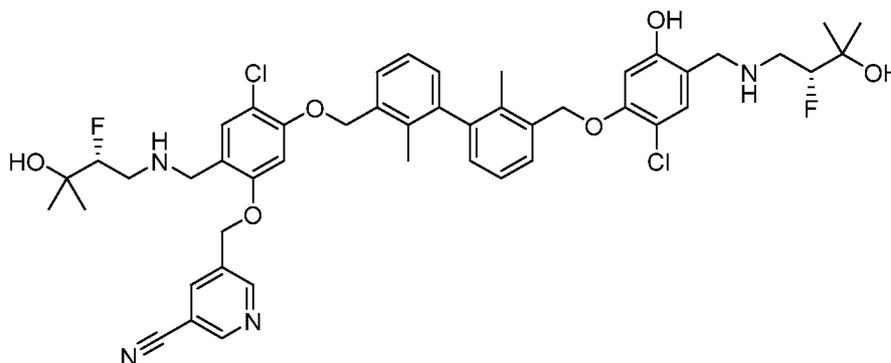
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 1057,8$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,02 (дд,  $J = 12,5, 2,1$  Гц, 4H), 8,53 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 8,43 (т,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 7,82 (тд,  $J = 7,8, 1,8$  Гц, 2H), 7,69 (с, 2H), 7,52 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,44 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,37 (дд,  $J = 7,5, 5,0$  Гц, 2H), 7,29 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,15 (с, 2H), 7,11 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 5,33 (д,  $J = 11,6$  Гц, 8H), 4,24 (д,  $J = 34,5$  Гц, 8H), 2,04 (с, 6H).

**Пример 276: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-(((R)-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)**



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики Е восстановительного аминирования.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,02 (м, 4H), 8,89 (м, 4H), 8,48 (д,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 7,56 (с, 2H), 7,50 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,29 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 7,11 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 5,35 (м, 8H), 4,62 - 4,37 (м, 2H), 4,19 (с, 4H), 3,27 (м, 4H), 2,02 (с, 6H), 1,09 (с, 12H). ЭР/МС  $m/z$ : 993,5 ( $M+H^+$ ).

**Пример 277: 5-((4-хлор-5-((3'-((2-хлор-4-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)метил)-5-гидроксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)метил)фенокси)метил)никотинонитрил**



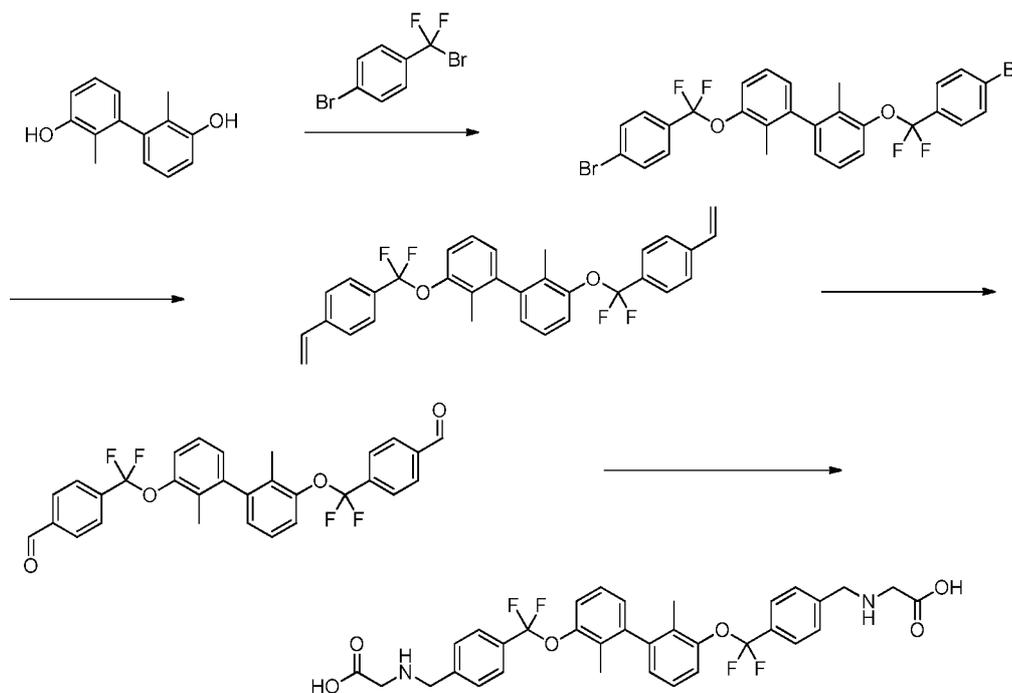
5

Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта примера 276.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (дд, J = 6,6, 2,0 Гц, 2H), 8,85 (с, 4H), 8,48 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 7,6, 2,6 Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,29 (тд, J = 7,5, 4,8 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,35 (д, J = 14,4 Гц, 3H), 5,19 (с, 2H), 4,52 (ддд, J = 48,7, 15,4, 8,9 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,27 (д, J = 45,4 Гц, 4H), 2,09 - 1,91 (м, 6H), 1,10 (2xs, 12H). ЭР/МС m/z: 877,6 (M+H<sup>+</sup>).

10

**Пример 278: 2,2'-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-дил)бис(окси))бис(дифторметилен))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))диуксусная кислота**



15

2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диол и гидрид натрия (60%) растворяли в ДМФА. Через 5 минут добавляли неразбавленный 1-бром-4-(бромдифторметил)бензол. Продолжали

перемешивание при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь нагревали при 60 °С. Через 19 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc и промывали реакционную смесь насыщенным соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования и выпаривания растворителей получали 3,3'-бис((4-

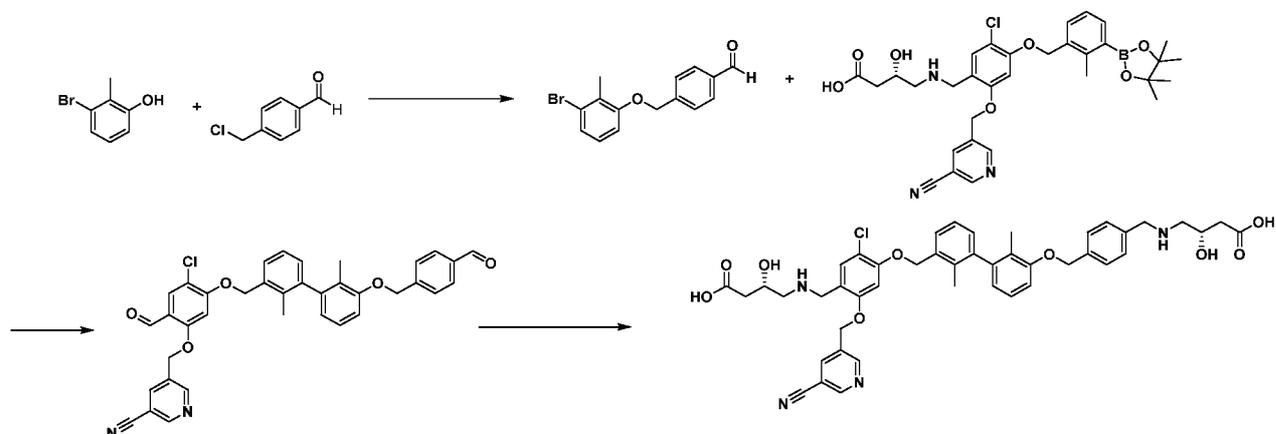
5 бромфенил)дифторметокси)-2,2'-диметил-1,1'-бифенил, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/hex). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 4H), 7,71 (д, J = 8,6 Гц, 4H), 7,48 - 7,23 (м, 4H), 7,05 (дд, J = 6,8, 2,0 Гц, 2H), 1,87 (с, 6H).

В реакционный сосуд загружали 3,3'-бис((4-бромфенил)дифторметокси)-2,2'-диметил-1,1'-бифенил (500 мг, 0,8 ммоль), винилтрифторборат калия (227 мг, 2,4 ммоль), Pd-dppf (140 мг, 0,2 ммоль), карбонат цезия (298 мг, 4,8 ммоль) DME и воду и нагревали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Удаляли летучие вещества и очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc-hex) с получением 3,3'-бис(дифтор(4-винилфенил)метокси)-2,2'-диметил-1,1'-бифенила. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 4H), 7,50 (д, J = 8,1 Гц, 4H), 7,37 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 2H), 7,26 - 7,18 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 6,76 (дд, J = 17,6, 10,9 Гц, 2H), 5,83 (дд, J = 17,6, 0,8 Гц, 2H), 5,35 (дд, J = 10,9, 0,8 Гц, 2H), 1,98 (с, 6H).

3,3'-Бис(дифтор(4-винилфенил)метокси)-2,2'-диметил-1,1'-бифенил (150 мг, 0,29 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода. Добавляли тетраоксид осмия (50 мкл; 2,5% в трет-бутаноле), затем лутидин (50 мкл) и NaIO<sub>4</sub> (160 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов и разбавляли EtOAc. Реакционную смесь промывали водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования и выпаривания растворителей получали неочищенный 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(окси))бис(дифторметилен))добензальдегид, который использовали на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,11 (с, 2H), 8,08 - 7,87 (м, 8H), 7,47 - 7,32 (м, 2H), 7,33 - 7,24 (м, 6H), 7,05 (дд, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 1,99 (с, 6H).

2,2'-((((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(окси))бис(дифторметилен))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))диуксусную кислоту синтезировали с использованием общей методики E восстановительного аминирования с соответствующими заменами. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,88 (д, J = 8,1 Гц, 4H), 7,67 (д, J = 8,1 Гц, 4H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,03 (дд, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 4,33 (с, 4H), 3,85 (с, 4H), 1,97 (с, 6H). ЭР/МС m/z: 640,9.

**Пример 279: (S)-4-((4-(((3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)метил)бензил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



5

3-Бром-2-метилфенол (850 мг, 4,54 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. К смеси добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 218,12 мг, 5,45 ммоль) и оставляли перемешиваться на 15 минут.

В это время добавляли 4-(бромметил)бензальдегид (904,58 мг, 4,54 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться еще на 15 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и медленно гасили разбавленным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь экстрагировали 3x EtOAc и промывали органические слои водным раствором LiCl (2x), водой, насыщенным солевым раствором 1x, затем сушили над сульфатом натрия, после чего фильтровали и удаляли растворители при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества.

Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь Нех:EtAc в качестве элюента, с получением 4-((3-бром-2-метилфенокси)метил)бензальдегида в виде твердого вещества.

5-((4-Хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрил (250 мг, 0,48 ммоль), 4-((3-бром-2-метилфенокси)метил)бензальдегид (161,76 мг, 0,53 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-ДХМ (49,33 мг, 0,06 ммоль), карбонат калия (99,31 мг, 1,01 ммоль) и 12 мл смеси 2:1 диоксана/воды помещали в пробирку для работы с микроволновым излучением, оснащенную мешалкой, закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 95 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли в EtAc/H<sub>2</sub>O и экстрагировали 3x EtAc. Затем органические слои промывали раствором хлорида аммония 1x, водой 1x, насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, после чего фильтровали и выпаривали органические вещества при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtAc в качестве элюента (0 – 100% EtAc), с получением 5-

((4-хлор-2-формил-5-((3'-((4-формилбензил)окси)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрила.

(S)-4-((4-(((3'-((4-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-

5 ил)окси)метил)бензил)амино)-3-гидроксипропановую кислоту синтезировали из 5-((4-хлор-2-

формил-5-((3'-((4-формилбензил)окси)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-

ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрила с использованием общей методики А

восстановительного аминирования с получением требуемого продукта в виде бис-ТФК соли. МС

(*m/z*) 823,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (дд, J = 5,2, 2,0 Гц, 2H), 8,89 (с, 2H), 8,61

10 (с, 2H), 8,46 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,53 (с, 3H), 7,47 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H),

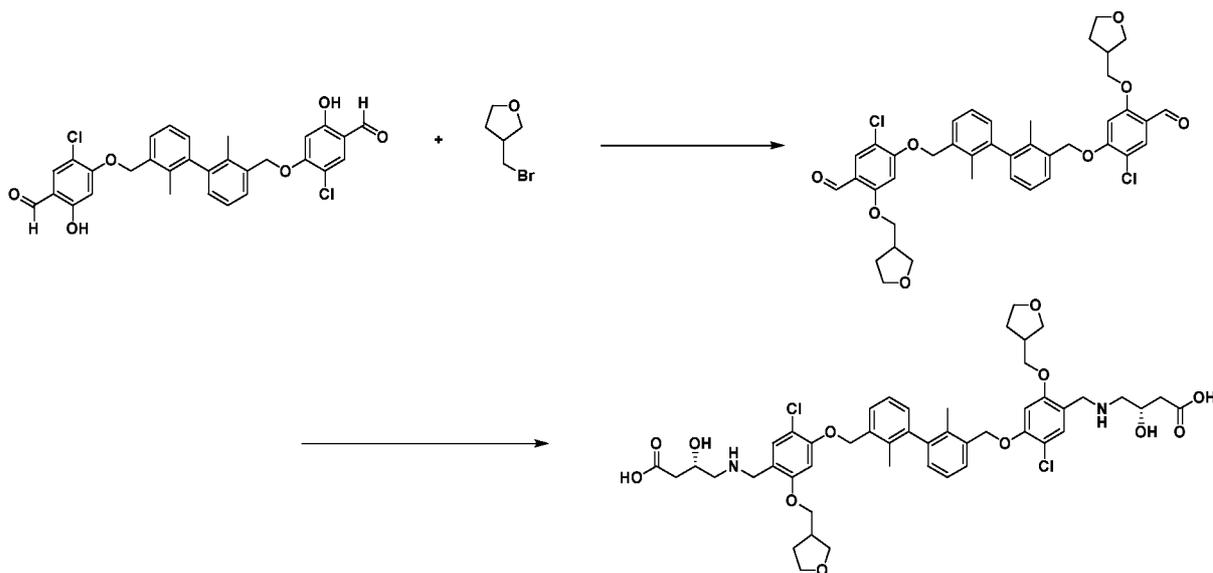
7,29 – 7,15 (м, 3H), 7,10 – 7,02 (м, 2H), 6,70 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,30 (д, J = 2,9 Гц, 2H),

5,17 (д, J = 3,1 Гц, 2H), 4,15 (м, 6H), 3,00 (с, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,46 – 2,28 (м, 4H), 2,04 (д, J = 9,8 Гц,

3H), 1,86 (с, 3H).

**Пример 280: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-**

15 **диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)-4,1-**  
**фенилен))бис(метилен))бис(азандирил))бис(3-гидроксипропановая кислота)**



4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-хлор-5-

20 (150,38 мг, 1,09 ммоль) и N,N-диметилформаид (5 мл) помещали в закрытый сосуд,

перемешивали и нагревали до 70 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем

разбавляли в EtAc и водном растворе хлорида лития, и экстрагировали EtAc (3x). Затем

органические слои промывали раствором хлорида лития (3x), водой, насыщенным соевым

раствором, затем сушили над сульфатом натрия, после чего фильтровали и выпаривали

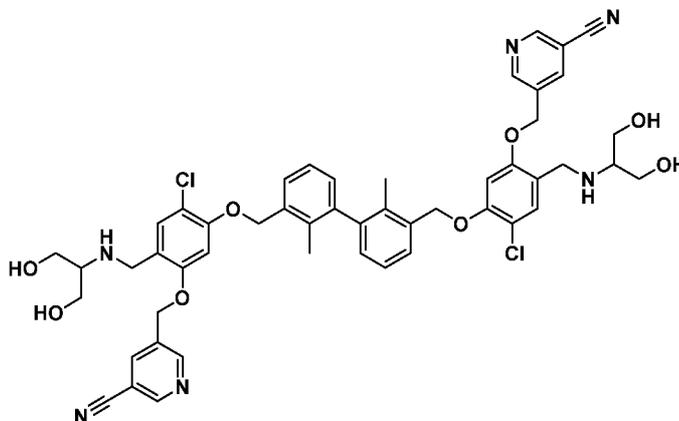
25 органические вещества при пониженном давлении с получением неочищенного остатка.

Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/EtAc в

качестве элюента (0 – 100% EtAc), с получением 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-хлор-5-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)бензальдегида).

(3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановую кислоту) синтезировали из 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)бензальдегида) с использованием общей методики А восстановительного аминирования с получением продукта в виде бис-ТФК соли. МС ( $m/z$ ) 925,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,50 (дд,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,27 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,11 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 2H), 6,94 (д,  $J = 1,1$  Гц, 2H), 5,31 (с, 4H), 4,31 – 4,05 (м, 10H), 4,01 – 3,86 (м, 4H), 3,82 – 3,69 (м, 4H), 3,21 (ддд,  $J = 12,7, 5,2, 3,0$  Гц, 2H), 2,99 (ддд,  $J = 12,3, 9,8, 2,0$  Гц, 2H), 2,90 – 2,75 (м, 2H), 2,54 (дд,  $J = 6,4, 1,1$  Гц, 4H), 2,20 (тдд,  $J = 13,1, 9,0, 4,9$  Гц, 2H), 2,09 (с, 6H), 1,90 – 1,76 (м, 2H).

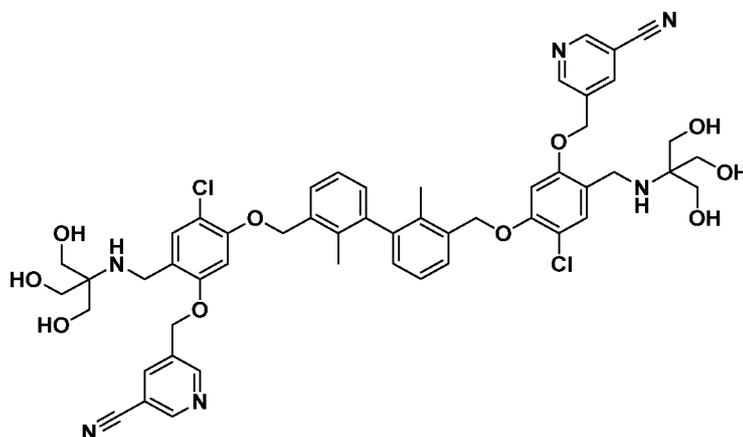
**Пример 281: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-(((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил)**



5,5'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрил синтезировали из 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила с использованием общей методики F восстановительного аминирования, используя серин вместо (3S)-4-амино-3-гидроксимасляной кислоты, с получением продукта в виде бис-ТФК соли. МС ( $m/z$ ) 933,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,97 (д,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 8,92 (д,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 8,44 – 8,40 (м, 2H), 7,53 (с, 2H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 7,31 – 7,24 (м, 2H), 7,16 – 7,09 (м, 2H), 7,08 (с, 2H), 5,37 (с, 4H), 5,32 (с, 4H), 4,33 (с, 4H), 3,81 (дд,  $J = 12,0, 4,5$  Гц, 4H), 3,71 (дд,  $J = 12,0, 6,4$  Гц, 4H), 3,29 – 3,22 (м, 2H), 2,08 (с, 6H).

Пример 282: 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(((1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил (или 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-(((1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил)

5

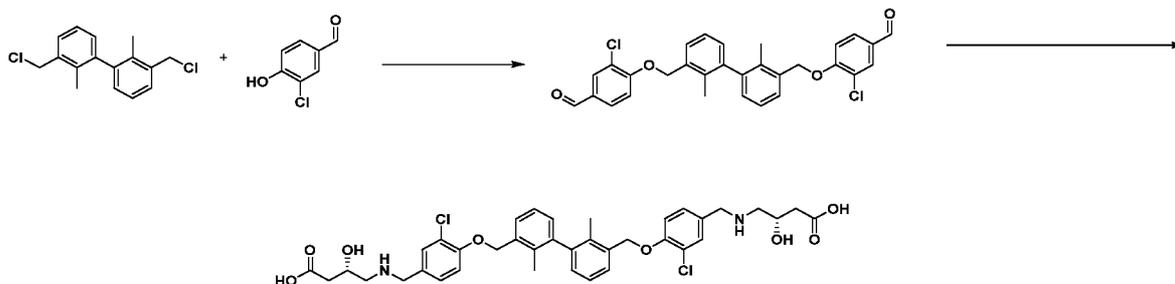


5,5'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(((1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)амино)метил)-3,1-

10 фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрил синтезировали из 5,5'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-формил-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))диникотинитрила с использованием общей методики А восстановительного аминирования, используя Trizma HCl вместо (3S)-4-амино-3-гидроксимасляной кислоты и 10 эквивалентов ТЭА, с получением продукта в виде бис-ТФК соли.  
 15 МС ( $m/z$ ) 993,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,01 (т, J = 2,1 Гц, 4H), 8,50 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 8,22 (д, J = 8,3 Гц, 4H), 7,53 (с, 2H), 7,51 – 7,46 (м, 2H), 7,28 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,16 (с, 2H), 7,10 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,33 (д, J = 8,0 Гц, 8H), 5,23 (с, 4H), 4,23 (с, 4H), 3,58 (с, 12H), 2,02 (с, 6H).

Пример 283: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-хлор-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)

20



3,3'-Бис(хлорметил)-2,2'-диметил-1,1'-бифенил (150 мг, 0,54 ммоль), 3-хлор-4-гидроксибензальдегид (176,64 мг, 1,13 ммоль), йодид натрия (241,59 мг, 1,61 ммоль), карбонат натрия (227,76 мг, 2,15 ммоль) и ДМФА (10 мл) помещали в круглодонную колбу, оснащенную

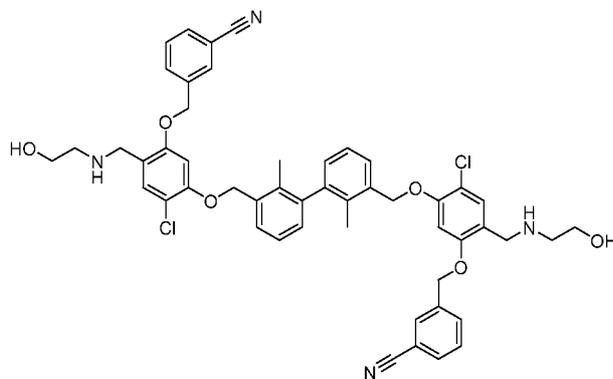
мешалкой, в атмосфере азота и нагревали до 45 °С при перемешивании в течение 12 часов.

Реакционную смесь охлаждали, затем разбавляли в EtAc и водном растворе хлорида лития, и экстрагировали EtAc (3х). Затем органические слои промывали раствором хлорида лития (3х), водой, насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, после чего

5 фильтровали и выпаривали органические вещества при пониженном давлении с получением 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-хлорбензальдегид) в виде неочищенного остатка.

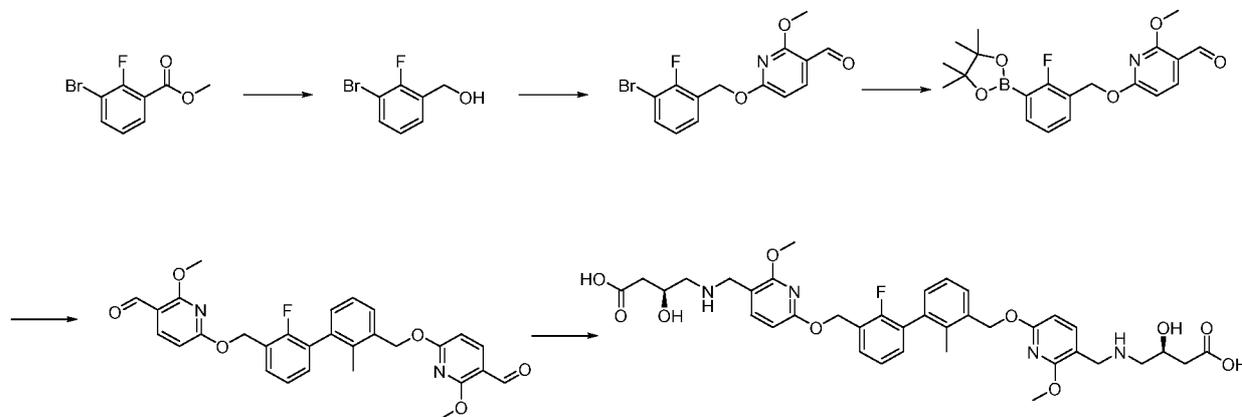
(3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-хлор-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановую кислоту) синтезировали из 4,4'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(3-хлорбензальдегида) с использованием общей методики А восстановительного аминирования с получением требуемого продукта в виде бис-ТФК соли. МС (*m/z*) 725,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,58 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 7,48 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 2H), 7,26 (дд, J = 16,1, 8,1 Гц, 4H), 7,10 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 5,25 (с, 4H), 4,29 (м, 2H), 4,18 (с, 4H), 3,19 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 2,99 (дд, J = 12,7, 9,9 Гц, 2H), 2,53 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 2,06 (с, 6H).

**Пример 284:** 3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-3,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))добензонитрил (или 3,3'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5,1-фенилен))бис(окси))бис(метилен))добензонитрил)



20 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования, используя 2-аминоэтан-1-ол и уксусную кислоту. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (с, 4H), 8,00 (д, J = 1,7 Гц, 2H), 7,88 - 7,78 (м, 3H), 7,62 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,55 (с, 2H), 7,47 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,28 (дк, J = 8,1, 5,3, 4,4 Гц, 2H), 7,17 (с, 2H), 7,12 - 7,08 (м, 2H), 5,30 (д, J = 6,7 Гц, 7H), 4,15 - 4,05 (м, 4H), 3,62 (т, J = 5,4 Гц, 5H), 2,94 (т, J = 5,8 Гц, 4H), 2,08 - 1,98 (м, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>49</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 871,3; найдено: 871,2.

Пример 285: (3S,3'S)-4,4'-((((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
 диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота) (или (3S,3'S)-4,4'-  
 (((6,6'-(((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
 5 метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота))



Стадия 1: Метил-3-бром-2-фторбензоат (500 мг, 2,15 ммоль), растворенный в диэтиловом эфире (15 мл), охлаждали до 0 °С и обрабатывали алюмогидридом лития (81 мг, 2,13 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и медленно, по каплям добавляли метанол, затем воду. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой концентрировали с получением (3-бром-2-фторфенил)метанола.

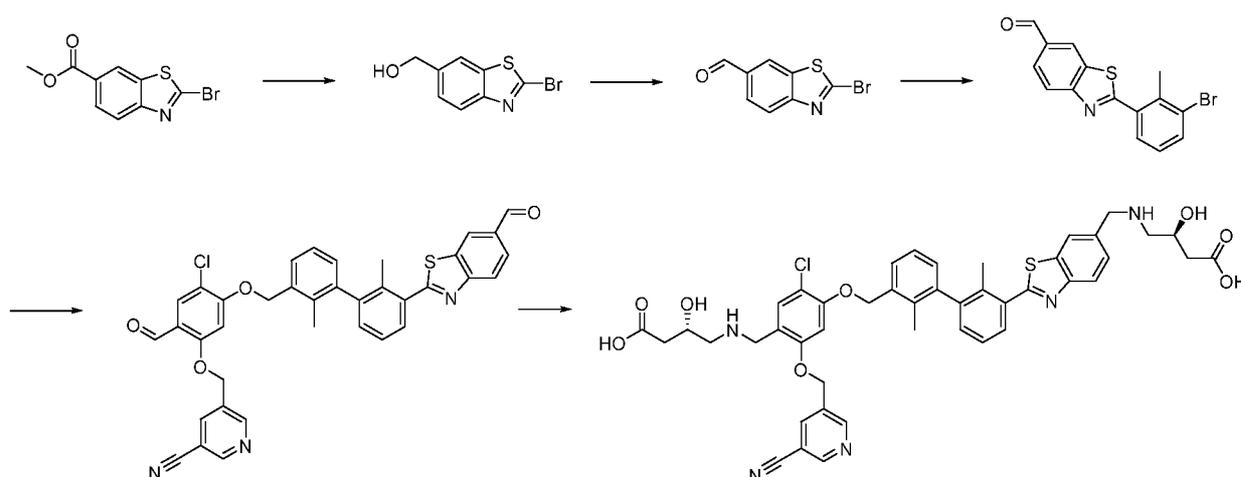
Стадия 2: Получение 6-((3-бром-2-фторбензил)окси)-2-метоксиникотинальдегида. (3-Бром-2-фторфенил)метанол (342 мг, 1,67 ммоль), растворенный в диметилформамиде (10 мл), обрабатывали гидридом натрия (72 мг, 1,80 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид (287 мг, 1,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 6-((3-бром-2-фторбензил)окси)-2-метоксиникотинальдегида.

Стадия 3: Получение 6-((2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)-2-метоксиникотинальдегида. 6-((3-Бром-2-фторбензил)окси)-2-метоксиникотинальдегид (100 мг, 0,29 ммоль), растворенный в 1,4-диоксане (3 мл), обрабатывали бис(пинаколато)дихлоридом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (25 мг, 0,031 ммоль) и ацетатом калия (87 мг, 0,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 6-((2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)-2-метоксиникотинальдегида.

Стадия 4: Получение 6,6'-(((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида). 6-((2-Фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-  
 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)-2-метоксиникотинальдегид (88 мг, 0,23 ммоль) и 6-((3-  
 5 метилтетрагидрофуране (2 мл), обрабатывали тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) (28 мг,  
 0,02 ммоль) и карбонатом натрия (190 мкл, 0,38 ммоль, 2 М раствор в воде). Реакционную смесь  
 нагревали в микроволновом реакторе при 105 °С в течение 90 минут. После охлаждения до  
 комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой.  
 Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 6,6'-  
 10 (((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-  
 метоксиникотинальдегида).

Стадия 5: Получение (3S,3'S)-4,4'-((((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2-метоксипиридин-6,3-  
 диил)бис(метилен))бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановой кислоты). Указанное в заголовке  
 15 соединение синтезировали с использованием общей методики В восстановительного  
 аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (с, 2H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 - 7,48 (м,  
 1H), 7,28 (кд, J = 7,4, 3,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,45 (т, J = 8,4 Гц,  
 2H), 4,21 - 4,11 (м, 1H), 4,11 - 3,98 (м, 2H), 3,90 (д, J = 12,8 Гц, 3H), 3,00 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 2,84 (с,  
 1H), 2,44 - 2,35 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: 723,3; найдено:  
 20 723,2.

**Пример 286: (S)-4-(((2-(3'-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-  
 циано-пиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-  
 ил)бензо[d]тиазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



25 Стадия 1: Метил-2-бромбензо[d]тиазол-6-карбоксилат (500 мг, 1,84 ммоль), растворенный  
 в диэтиловом эфире (13 мл), охлаждали до 0 °С и обрабатывали алюмогидридом лития (70 мг,  
 1,84 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали  
 в течение 4 часов. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и медленно, по каплям добавляли

метанол, затем воду. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой концентрировали с получением (2-бромбензо[d]тиазол-6-ил)метанола.

Стадия 2: (2-Бромбензо[d]тиазол-6-ил)метанол (374 мг, 1,53 ммоль), растворенный в дихлорметане (12 мл), обрабатывали периодианом Десс-Мартина (682 мг, 1,61 ммоль).

- 5 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили, по каплям медленно добавляя насыщенный раствор тиосульфата натрия. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой концентрировали с получением 2-бромбензо[d]тиазол-6-карбальдегида.

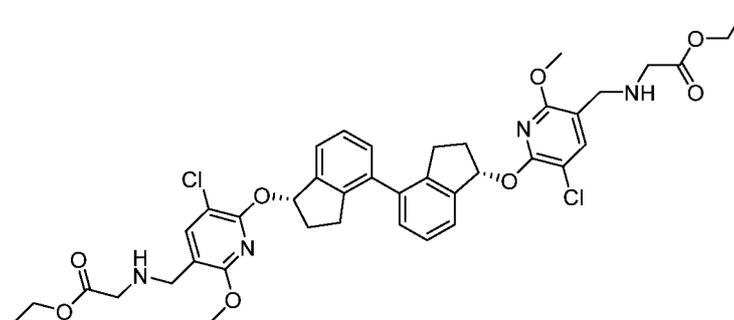
- 10 Стадия 3: 2-Бромбензо[d]тиазол-6-карбальдегид (50 мг, 0,21 ммоль) и (3-бром-2-метилфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0,12 ммоль), растворенные в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл), обрабатывали тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) (14 мг, 0,01 ммоль) и карбонатом натрия (130 мкл, 0,26 ммоль, 2 М раствор в воде). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 105 °С в течение 25 минут. После охлаждения до комнатной температуры  
15 реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 2-(3-бром-2-метилфенил)бензо[d]тиазол-6-карбальдегида.

- Стадия 4: 2-(3-Бром-2-метилфенил)бензо[d]тиазол-6-карбальдегид (28 мг, 0,08 ммоль) и 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксид)метил)никотинитрил (28 мг, 0,05 ммоль), растворенные в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл), обрабатывали тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) (7 мг, 0,01 ммоль) и карбонатом натрия (60 мкл, 0,12 ммоль, 2 М раствор в воде). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 105 °С в течение 90 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(6-формилбензо[d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)феноксид)метил)никотинитрила.

- Стадия 5: (S)-4-(((2-(3'-((4-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановую кислоту синтезировали с использованием общей  
30 методики В восстановительного аминирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (дд, J = 5,8, 2,1 Гц, 2H), 8,93 (с, 2H), 8,56 (с, 2H), 8,46 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,55 – 7,44 (м, 2H), 7,32 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,21 – 7,12 (м, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,40 – 5,29 (м, 4H), 4,33 (с, 2H), 4,13 (д, J = 11,1 Гц, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,86 (д, J = 3,9 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z):  
35 [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 850,3; найдено: 850,2.

**Пример 287:** Диэтил-2,2'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)диацетат (или диэтил-2,2'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))диацетат)

5

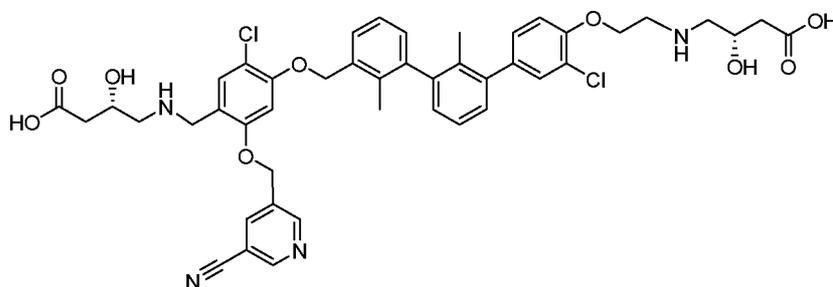


Раствор 6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) (130 мг, 0,215 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики E восстановительного аминирования, используя этилглицинат вместо (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали диэтил-2,2'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил)диацетат в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (с, 4H), 7,93 (с, 2H), 7,43 (дд, J = 6,9, 1,9 Гц, 2H), 7,39 – 7,28 (м, 4H), 6,60 (дд, J = 6,9, 5,1 Гц, 2H), 4,20 (к, J = 7,1 Гц, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,97 (д, J = 6,5 Гц, 10H), 2,91 (ддд, J = 13,4, 8,4, 4,8 Гц, 2H), 2,85 – 2,60 (м, 4H), 2,16 – 2,02 (м, 2H), 1,23 (т, J = 7,1 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 778,3; найдено: 777,8.

15

**Пример 288:** (S)-4-(((4'-((4''-(2-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)этокси)-3''-хлор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота

20

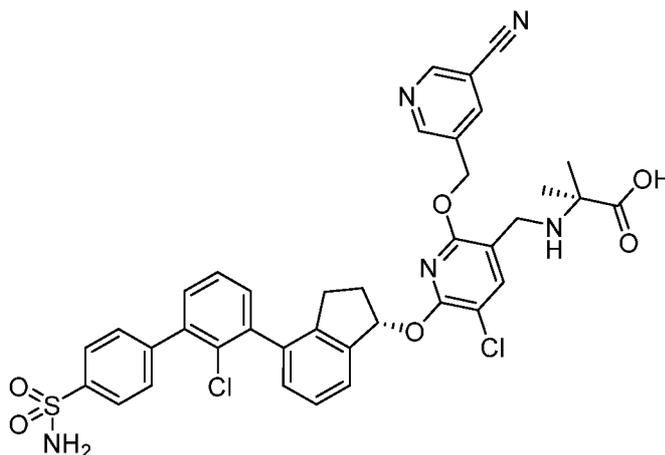


25

(S)-4-(((4'-((4''-(2-(((S)-3-Карбоксит-2-гидроксипропил)амино)этокси)-3''-хлор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали по аналогии с примером 16. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (дд, J = 12,2, 2,1 Гц, 2H), 8,37 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,35 – 6,99 (м, 8H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,44 (дд, J = 5,6, 4,4 Гц,

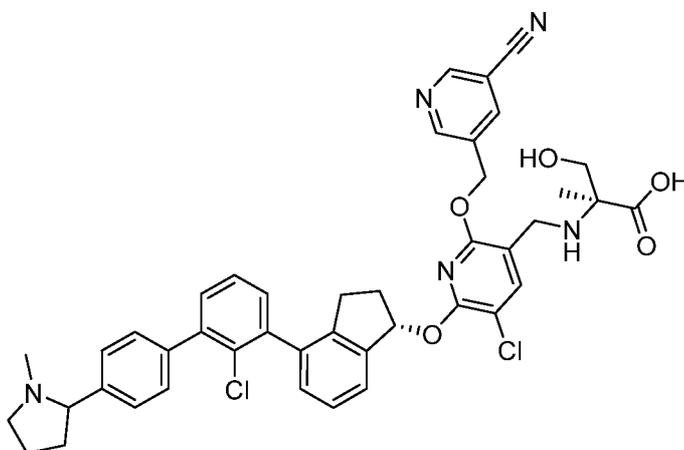
2H), 4,35 (дт, J = 9,8, 3,2 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,60 (дд, J = 5,6, 4,4 Гц, 2H), 3,47 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 1H), 3,26 - 3,13 (м, 2H), 2,97 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,58 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (дд, J = 6,3, 1,2 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,88 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>45</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>: 857,27; найдено: 857,07.

5           **Пример 289: (S)-2-(((5-хлор-6-((4-(2-хлор-4'-сульфамойл-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропановая кислота**



10           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 757,99, 759,82. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,12 – 9,02 (м, 3H), 8,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,57 – 7,42 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,34 – 7,22 (м, 3H), 6,55 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 2,84 (с, 2H), 2,73 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,52 (с, 1H), 1,95 (дк, J = 13,8, 7,3 Гц, 1H), 1,53 (с, 6H).

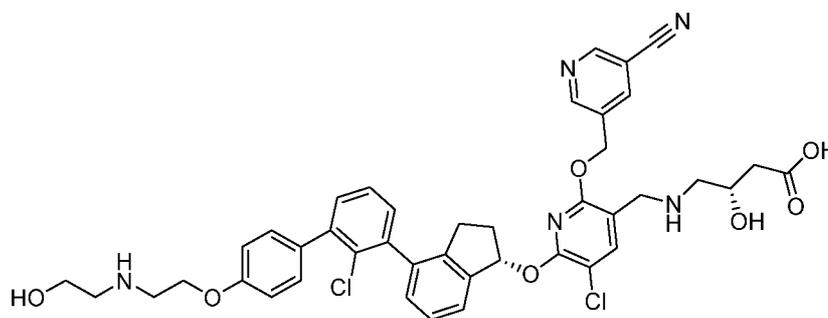
15           **Пример 290: (2S)-2-(((5-хлор-6-(((1S)-4-(2-хлор-4'-(1-метилпирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 778,05. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,84 (с, 1H),

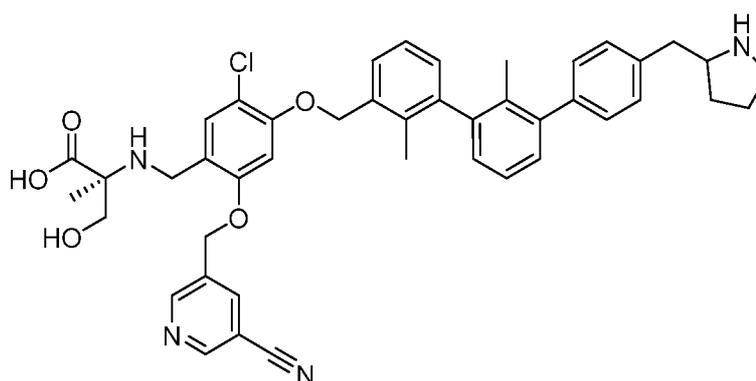
9,06 – 9,00 (м, 2H), 8,96 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,01 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,67 – 7,56 (м, 4H), 7,51 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,46 – 4,37 (м, 1H), 4,17 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 3,75 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,28 – 3,18 (м, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,71 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 2,26 – 2,09 (м, 1H), 2,15 (с, 2H), 1,94 (с, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,20 (д, J = 6,7 Гц, 1H).

5           **Пример 291: (S)-4-(((5-хлор-6-(((S)-4-(2-хлор-4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



10           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 798,03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,73 (с, 4H), 8,46 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,46 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (м, 3H), 7,37 – 7,18 (м, 4H), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,50 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,27 (с, 1H), 4,30 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,17 (с, 4H), 3,68 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,11 (д, J = 7,8 Гц, 3H), 3,00 – 2,59 (м, 3H), 2,48 – 2,32 (м, 2H), 1,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H).

15           **Пример 292: (2S)-2-(((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(пирролидин-2-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**

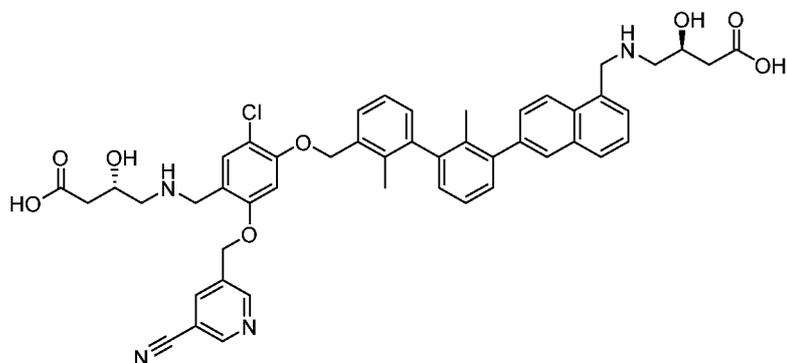


20           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 745,07. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,37 (с, 1H), 9,86 (д, J = 47,2 Гц, 1H), 9,02 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,67 (с, 3H), 8,46 (с, 1H), 7,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,25 (с, 3H), 7,16 (дд, J = 15,4, 3,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,92 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,49 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,16 (д, J = 5,8 Гц, мH), 3,67 (с, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,30 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,17 –

3,02 (м, 1H), 2,94 (д, J = 32,1 Гц, 1H), 2,73 (к, J = 7,9, 7,4 Гц, 1H), 2,60 (дт, J = 15,8, 7,3 Гц, 1H), 2,52 (с, 2H), 2,48 – 2,32 (м, 2H), 2,29 – 2,22 (м, 1H), 2,16 (с, 2H), 1,97 – 1,78 (м, 2H).

**Пример 293: (S)-4-(((6-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)нафталин-1-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**

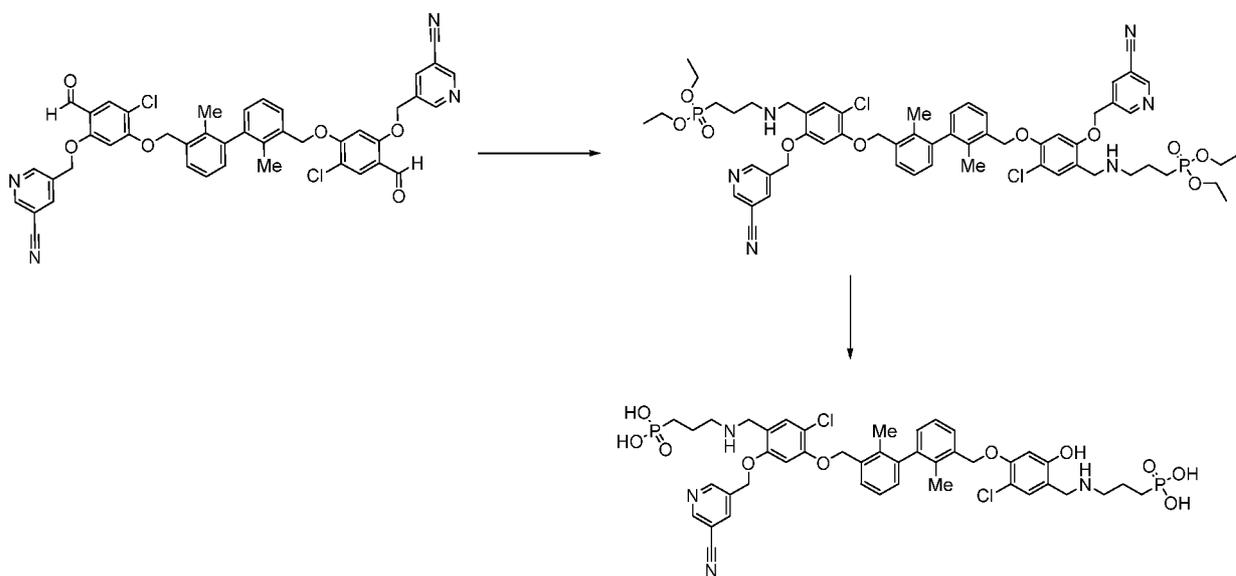
5



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики А восстановительного аминирования. 843,427 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,75 - 7,71 (м, 1H), 7,69 (дд, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 8,3, 7,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,40 - 7,32 (м, 2H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (ддд, J = 11,9, 7,4, 1,7 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,42 (дтд, J = 9,4, 6,2, 3,0 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,38 (дд, J = 12,8, 3,1 Гц, 1H), 3,24 - 3,14 (м, 2H), 3,02 - 2,94 (м, 1H), 2,59 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,55 - 2,50 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).

15

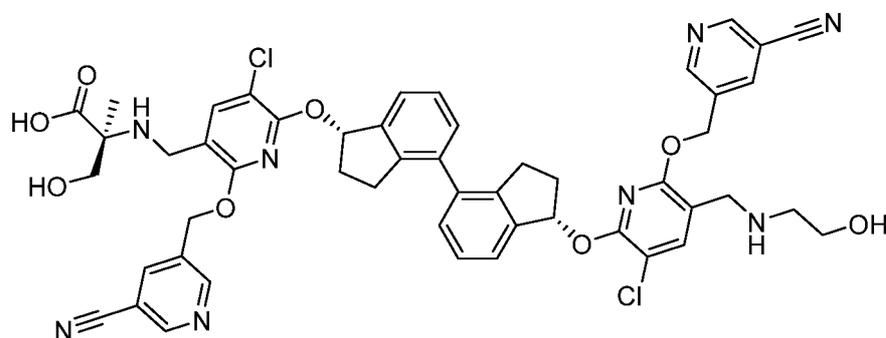
**Пример 294: (3-((5-хлор-4-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((3-фосфонопропил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-гидроксипропил)амино)пропил)фосфоновая кислота**



Тетраэтил-((((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(пропан-3,1-диил))бис(фосфонат) синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. МС (химическая ионизация, ТФК): m/z 1041,3 [M(<sup>35</sup>Cl)<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>], 1043,3

5 [M(<sup>35</sup>Cl)(<sup>37</sup>Cl)+H<sup>+</sup>], 1045,3 [M(<sup>37</sup>Cl)<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]. Фосфодиэфир (10,2 мг, 0,010 ммоль) растворяли в АСН и добавляли 2,6-лутидин (20 мкл, 0,17 ммоль), затем последовательно небольшими частями добавляли TMSBr (63,5 мкл, 0,48 ммоль) при комнатной температуре. (3-((5-Хлор-4-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((3-фосфонопропил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-гидроксибензил)амино)пропил)фосфовую кислоту  
10 выделяли препаративной ВЭЖХ. МС (химическая ионизация, ТФК): m/z 913,2 [M(<sup>35</sup>Cl)<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>], 915,2 [M(<sup>35</sup>Cl)(<sup>37</sup>Cl)+H<sup>+</sup>], 917,2 [M(<sup>37</sup>Cl)<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,01 (широкий с, 2H); 8,48 (широкий с, 1H); 7,51 (с, 1H); 7,46 (м, 2H); 7,38 (с, 1H); 7,25 (м, 2H); 7,10 (м, 4H); 6,77 (с, 1H); 5,35 (м, 4H); 5,19 (м, 2H); 4,00 (с, 2H); 3,92 (с, 2H); 2,91 (м, 4H); 1,93 (с, 3H), 1,83 (с, 3H); 1,78 (м, 4H); 1,53 (м, 4H).

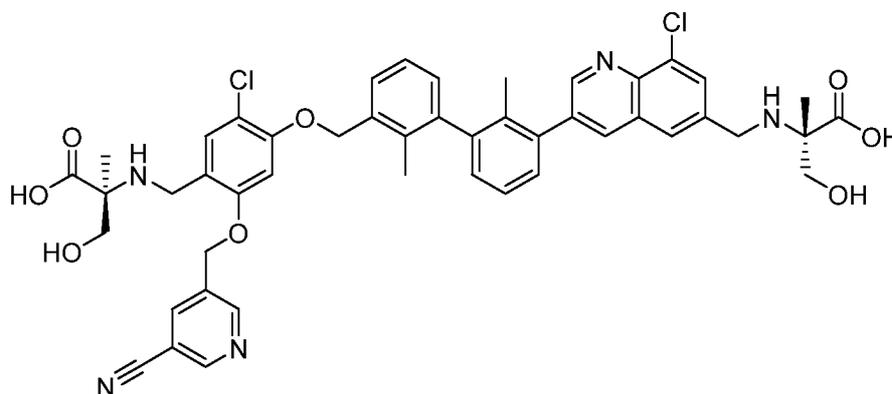
15 **Пример 295: (S)-2-(((5-хлор-6-(((1S,1'S)-1'-((3-хлор-6-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1-ил)окси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



20 К смеси (S)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (88,27 мг, 0,74 ммоль), КОН (41,58 мг, 0,74 ммоль) в пробирке объемом 40 мл добавляли EtOH (3 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут. К полученной смеси одной порцией добавляли раствор 5,5'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-3-формилпиридин-6,2-диил))бис(окси))бис(метилен))диникотинонитрила (60 мг, 0,074 ммоль) в  
25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 мл) и перемешивали в течение 50 минут. К полученной смеси добавляли 2-аминоэтан-1-ол (45,27 мг, 0,741 ммоль) и оставляли перемешиваться еще на 50 минут. К тщательно перемешанной смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (157 мг, 0,741 ммоль), затем AcOH (60 мкл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре еще на 2 часа. В это время реакцию гасили, используя 2 н. HCl (2 мл, pH ~2), и перемешивали в течение 5 минут. Растворитель  
30 концентрировали досуха под вакуумом. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 90% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт, (S)-2-(((5-хлор-6-

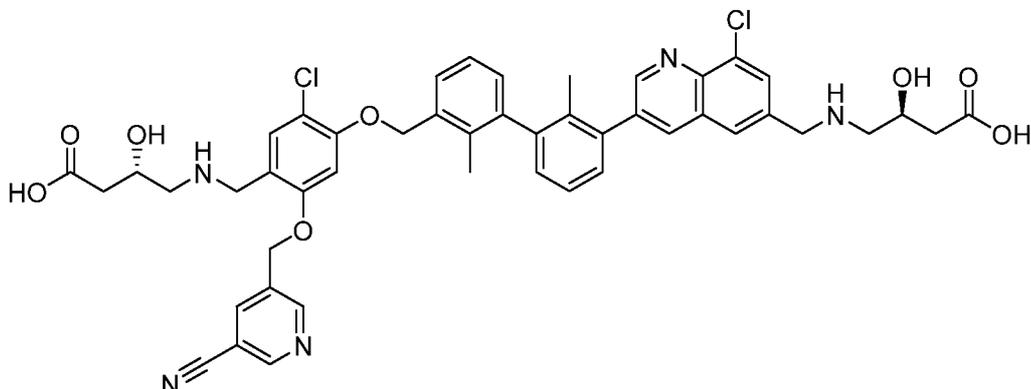
(((1S,1'S)-1'-((3-хлор-6-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1-ил)окси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту. [M+1] = 958,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, *J* = 2,1 Гц, 2Н), 8,84 (д, *J* = 2,0 Гц, 2Н), 8,37 (т, *J* = 2,1 Гц, 2Н), 7,90 (д, *J* = 3,2 Гц, 2Н), 7,33 – 7,13 (м, 6Н), 6,50 (т, *J* = 6,1 Гц, 2Н), 5,64 (с, 4Н), 4,28 (м, 4Н), 3,89-3,78 (м, 4Н), 3,20 (т, *J* = 5,2 Гц, 3Н), 3,02 – 2,70 (м, 4Н), 2,69 – 2,45 (м, 4Н), 2,20 – 1,73 (м, 3Н).

**Пример 296: (S)-2-(((3-(3'-(((S)-2-карбокси-1-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-8-хлорхинолин-6-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



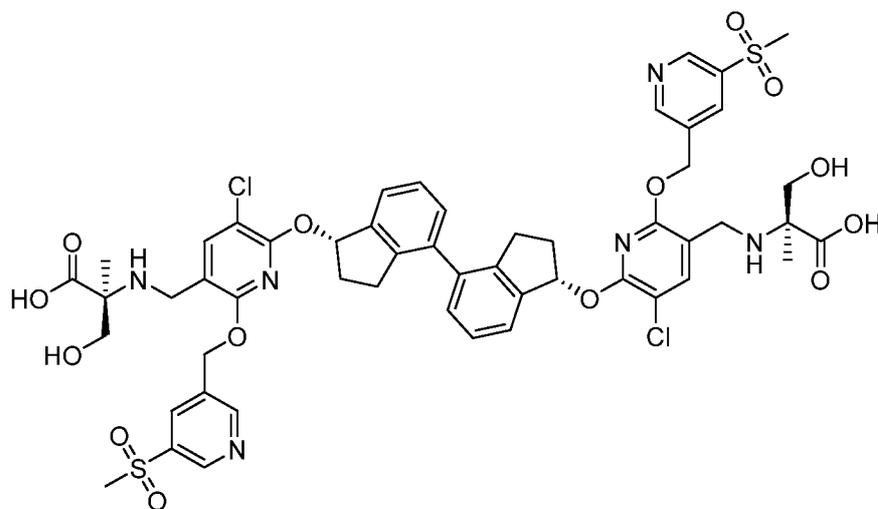
Указанное в заголовке соединение синтезировали стандартным с использованием общей методики сочетания Сузуки, описанным в примере 31, с последующим восстановительным аминированием, описанным в примере 40. [M+1] = 879,0. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,03 (д, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 8,98 (д, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 8,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 8,42 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 8,14 (с, 2Н), 7,55 (с, 1Н), 7,50 (д, *J* = 7,5 Гц, 1Н), 7,46 – 7,36 (м, 2Н), 7,30 (т, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,25 (дд, *J* = 7,3, 1,7 Гц, 1Н), 7,22 – 7,16 (м, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 5,36 (д, *J* = 14,5 Гц, 4Н), 4,49 (д, *J* = 3,5 Гц, 2Н), 4,29 (с, 2Н), 4,14 (д, *J* = 12,2 Гц, 1Н), 4,01 (д, *J* = 12,1 Гц, 1Н), 3,92 (д, *J* = 12,2 Гц, 1Н), 3,81 (д, *J* = 12,2 Гц, 1Н), 2,19 (с, 3Н), 1,97 (с, 3Н), 1,67 (с, 4Н), 1,53 (с, 3Н).

**Пример 297: (S)-4-(((3-(3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-8-хлорхинолин-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



5            Указанное в заголовке соединение синтезировали стандартным с использованием общей методики сочетания Сузуки, описанным в примере 31, с последующим восстановительным аминированием, описанным в примере 42.  $[M+1] = 879,0$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,03 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,96 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,92 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,44 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,38 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,12 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J = 11,1$  Гц, 2H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 7,30 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J = 7,3, 1,7$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,33 (ддд,  $J = 9,5, 6,3, 3,0$  Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,28 (с, 1H), 3,20 (дд,  $J = 12,7, 3,0$  Гц, 1H), 3,10 (дд,  $J = 12,6, 9,8$  Гц, 1H), 2,97 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 1H), 2,56 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,52 (дд,  $J = 6,3, 1,2$  Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,97 (с, 3H).

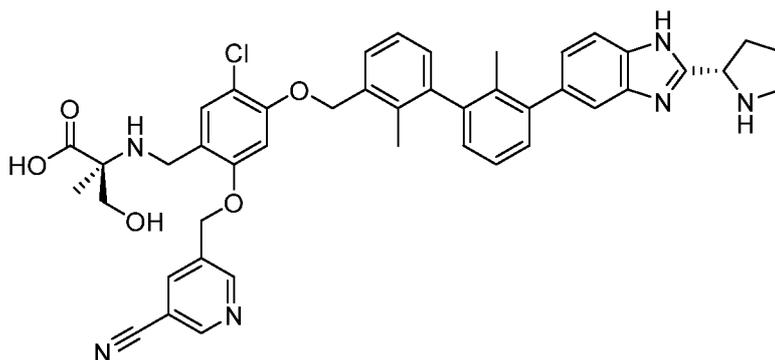
15            **Пример 298: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-дил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-6,3'-дил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота)**



20            Указанное в заголовке соединение синтезировали стандартным с использованием общей методики синтеза, описанным в примере 4, используя промежуточное соединение 6,6'-(((1S,1'S)-

2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-((5-  
(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегид) и (S)-2-амино-3-гидрокси-2-  
метилпропановую кислоту. [M+1] = 1122,0. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,05 (дд, *J* = 11,3, 2,1  
Гц, 4Н), 8,53 (т, *J* = 2,1 Гц, 2Н), 7,93 (с, 2Н), 7,31 – 7,14 (м, 6Н), 6,53 (дд, *J* = 6,8, 4,9 Гц, 2Н), 5,70  
5 (с, 4Н), 4,33 (с, 4Н), 4,08 (д, *J* = 12,2 Гц, 2Н), 3,87 (д, *J* = 12,2 Гц, 2Н), 3,31 (с, 4Н), 3,17 (с, 6Н), 3,02  
– 2,69 (м, 4Н), 2,57 (дк, *J* = 13,4, 7,1 Гц, 2Н), 2,20 – 1,99 (м, 2Н), 1,61 (с, 6Н).

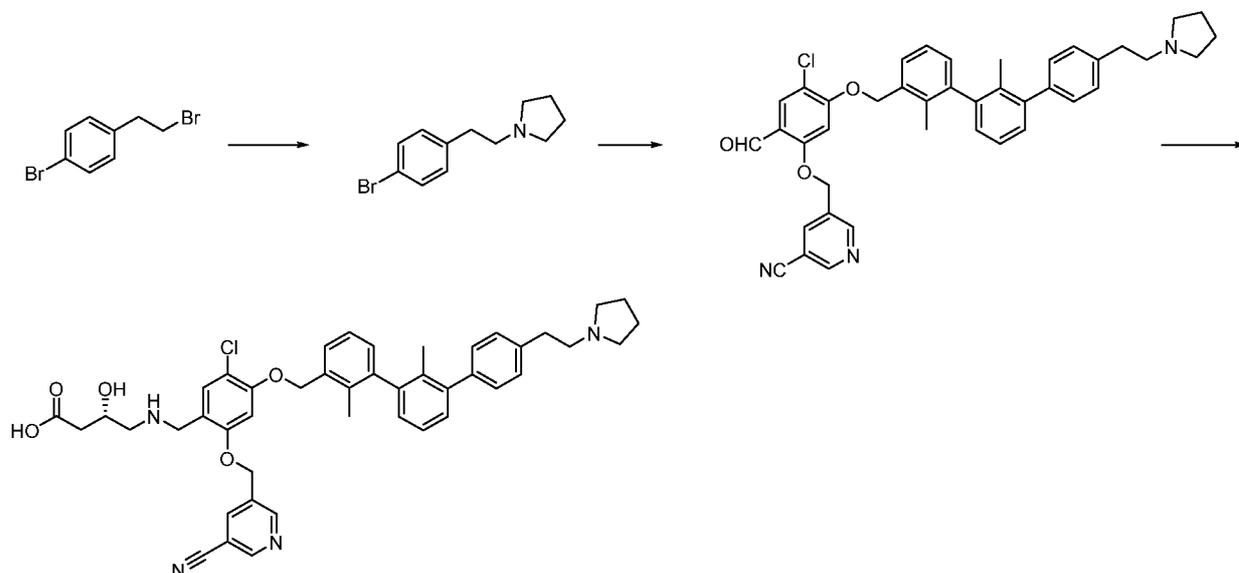
**Пример 299: (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-3'-(2-((S)-  
пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-  
гидрокси-2-метилпропановая кислота.**



10

Указанное в заголовке соединение синтезировали описанными ранее способами  
перекрестного сочетания Сузуки, восстановительного аминирования и снятия защиты с помощью  
ТФК. [M+1] = 771,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 8,90 (д, *J* = 2,0 Гц,  
1Н), 8,42 (т, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 7,70 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 7,59 (д, *J* = 1,5 Гц, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,47 (дд, *J* =  
15 7,7, 1,4 Гц, 1Н), 7,37 – 7,21 (м, 4Н), 7,16 (дд, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 1Н), 7,13 – 7,04 (м, 2Н), 5,36 (с, 2Н),  
5,33 (с, 2Н), 5,11 (т, *J* = 7,8 Гц, 1Н), 4,28 (с, 2Н), 4,01 (д, *J* = 12,1 Гц, 1Н), 3,81 (д, *J* = 12,2 Гц, 1Н),  
3,70 – 3,45 (м, 2Н), 2,70 – 2,59 (м, 1Н), 2,44 (дд, *J* = 13,2, 7,9 Гц, 1Н), 2,40 – 2,20 (м, 2Н), 2,17 (с,  
3Н), 1,88 (с, 3Н), 1,53 (с, 3Н).

**Пример 300: (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5 Стадия 1: Реакционную смесь 1-бром-4-(2-бромэтил)бензола (300 мг, 1,13 ммоль), карбоната калия (471,24 мг, 3,41 ммоль) и пирролидина (0,09 мл, 1,14 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем фильтровали реакционную смесь. Фильтрат концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-бромфенетил)пирролидина.

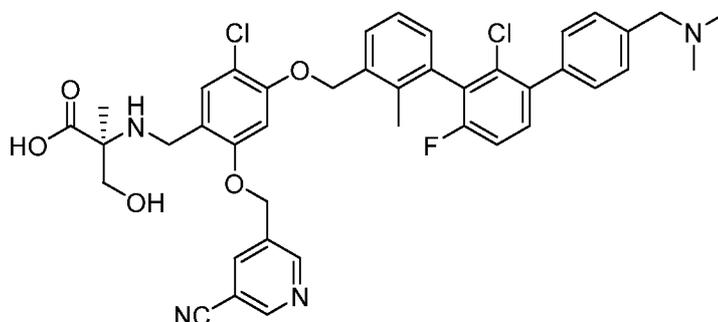
10 Стадия 2: Реакционную смесь 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрила (100 мг, 0,16 ммоль), 1-(4-бромфенетил)пирролидина (101,28 мг, 0,4 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (18,98 мг, 0,02 ммоль) и карбоната калия (68,09 мг, 0,49 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. После  
15 охлаждения реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Этилацетатный слой отбирали и концентрировали. Остаток очищали на силикагелевой колонке с получением 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрила.  $[M+H]^+$  656,9

20 Стадия 3: С использованием общей методики G восстановительного аминирования превращали 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил в (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту в виде бис-ТФК соли.  $[M+1] = 759,9$ .  $^1H$   
25 ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 14,7, 2,0$  Гц, 2H), 8,37 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46 (дд,  $J = 7,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,42 – 7,23 (м, 6H), 7,16 (ддд,  $J = 16,5, 7,7, 1,5$  Гц, 2H), 7,13 – 7,01 (м,

2H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,54 – 3,45 (м, 2H), 3,24 – 3,06 (м, 5H), 2,97 (дд,  $J = 12,8$ , 9,8 Гц, 1H), 2,51 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,18 (с, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 2H), 1,87 (с, 3H).

**Пример 301: (2S)-2-((5-хлор-4-((2'-хлор-4''-(диметиламино)метил)-6'-фтор-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота.**

5



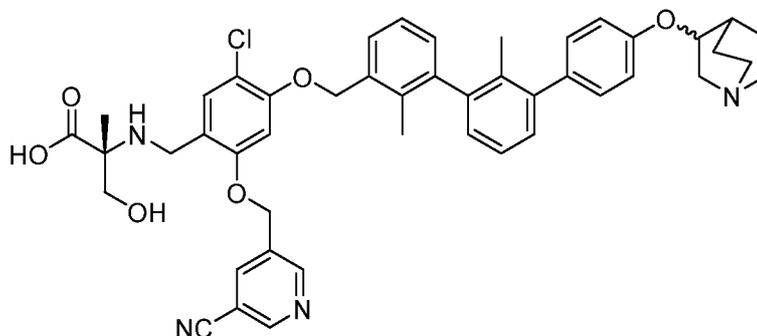
(2S)-2-((5-Хлор-4-((2'-хлор-4''-(диметиламино)метил)-6'-фтор-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D

восстановительного аминирования, используя 5-((4-хлор-5-((2'-хлор-4''-(диметиламино)метил)-6'-фтор-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и используя (S)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,97 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,59 (с, 4H), 7,59 - 7,48 (м, 2H), 7,46 (дд,  $J = 8,6$ , 6,0 Гц, 1H), 7,36 - 7,26 (м, 2H), 7,19 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,00 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,79 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 2,90 (с, 6H), 2,19 (с, 3H), 1,51 (с, 3H); МС-НР: 757,2.

15

20

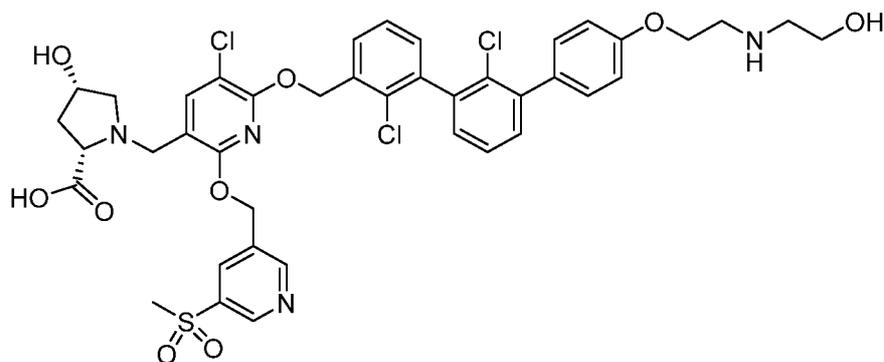
**Пример 302: (2R)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(хинуклидин-3-илокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота.**



(2R)-2-((5-Хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(хинуклидин-3-илокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую

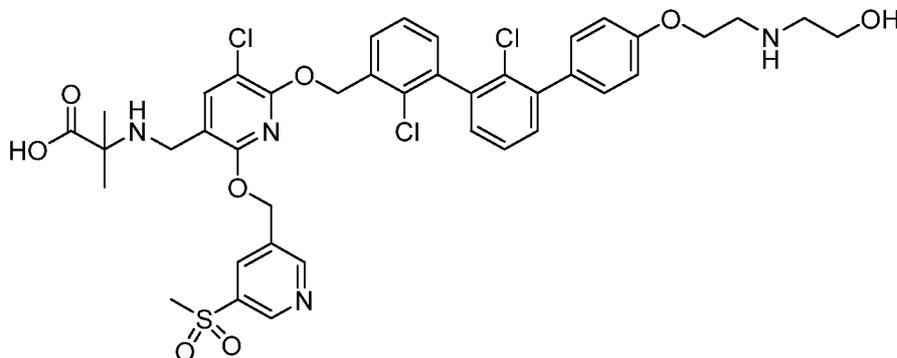
кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(хинуклидин-3-илокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и используя (R)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 12,7, 7,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 13,2, 7,9 Гц, 4H), 7,18 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09 - 6,98 (м, 3H), 5,36 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,01 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,89 - 3,72 (м, 2H), 3,58 - 3,30 (м, 5H), 2,55 (с, 1H), 2,43 - 2,30 (м, 1H), 2,22 - 2,06 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,01 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,96 - 1,81 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,52 (с, 3H); МС-НР: 787,3.

**Пример 303: (2S,4S)-1-((5-хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота.**



(2S,4S)-1-((5-Хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования, используя 5-хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегид 2,2,2-трифторацетат (1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (3 экв.) вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и используя (2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,04 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,34 (м, 5H), 7,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,75 - 5,49 (м, 4H), 4,61 - 4,26 (м, 6H), 3,90 - 3,84 (м, 2H), 3,58 - 3,51 (м, 3H), 3,40 - 3,27 (м, 1H), 3,29 - 3,21 (м, 2H), 3,17 (д, J = 0,9 Гц, 3H), 2,74 - 2,67 (м, 1H), 2,23 (д, J = 13,9 Гц, 1H); МС-НР: 871,2.

**Пример 304: 2-(((5-хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропановая кислота.**



5 *N,N*-Диизопропилэтиламин (155 мкл, 0,888 ммоль) через шприц добавляли к перемешанной смеси 2-(триметилсилил)этил-(2-((2',2''-дихлор-3''-(((3-хлор-5-формил-6-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)окси)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)этил)(2-гидроксиэтил)карбамата (100 мг, 0,111 ммоль) и гидрохлорида метил-2-амино-2-метилпропаноата (102 мг, 0,666 ммоль) в диметилсульфоксиде (2,5 мл) при комнатной

10 температуре и нагревали полученную смесь до 60 °С в лабораторном термостате. Через 10 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (141 мг, 0,666 ммоль) в виде твердого вещества. Через 1 час полученную смесь оставляли остывать до комнатной температуры. Последовательно добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (10 мл), диэтиловый эфир (40 мл) и этилацетат (20 мл) и промывали органический слой водой (3 × 60 мл), сушили над безводным

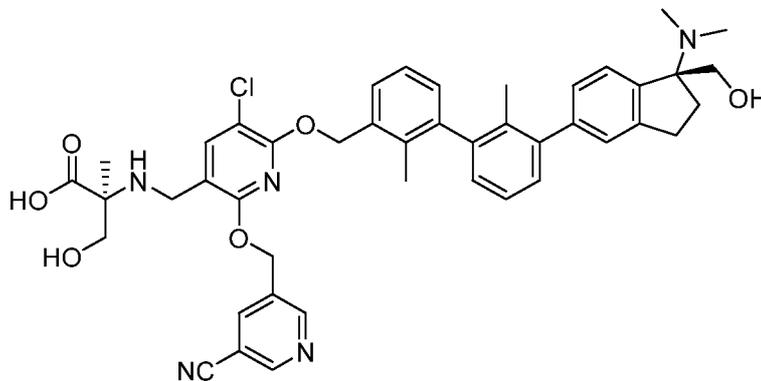
15 сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (5,0 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через шприц добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл). Через 60 минут полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и азеотропно сушили остаток посредством концентрирования толуольного раствора при пониженном давлении (2 × 3 мл).

20 Остаток растворяли в диметилсульфоксиде и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через шприц добавляли водный раствор гидроксида натрия (2,0 М, 370 мкл, 0,64 ммоль). Через 15 минут через шприц добавляли трифторуксусную кислоту (200 мкл) и фильтровали полученную смесь, и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением 2-(((5-хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((5-

25 (метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропановой кислоты. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,04 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 - 7,35 (м, 5H), 7,28 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 5,71 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 5,65 - 5,47 (м, 3H), 4,40 - 4,31 (м, 2H),

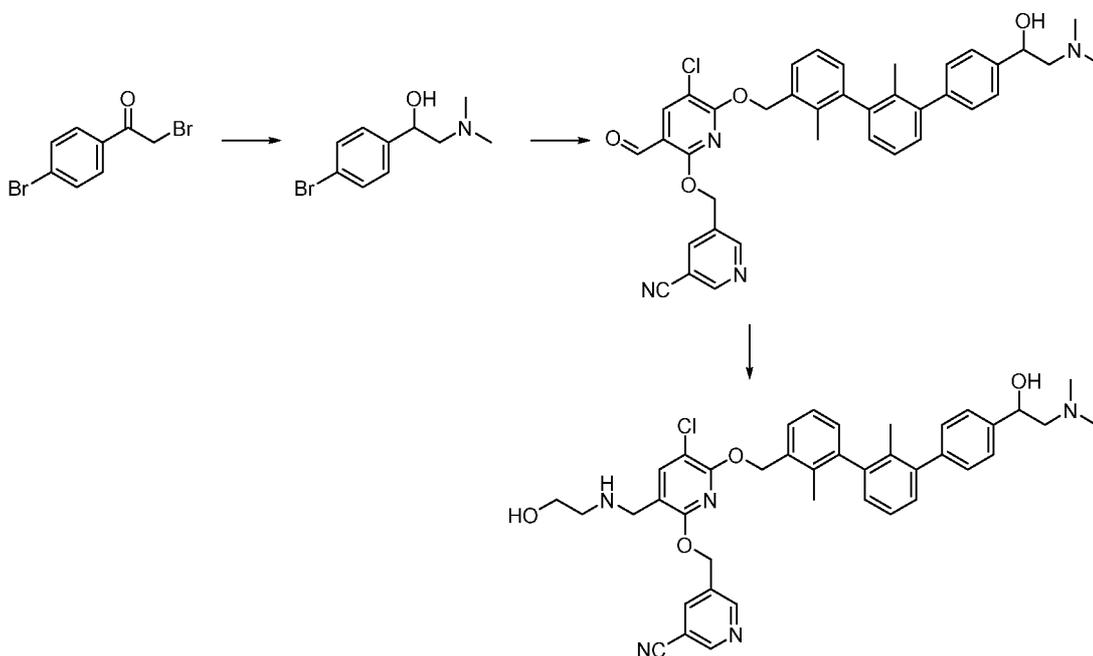
30 4,21 (с, 2H), 3,90 - 3,82 (м, 2H), 3,54 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,28 - 3,23 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 1,61 (с, 6H); МС-НР: 843,3.

**Пример 305: (S)-2-(((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-6-((3'-((R)-1-(диметиламино)-1-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота.**



5 (S)-2-(((5-Хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-6-((3'-((R)-1-(диметиламино)-1-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту синтезировали образом, подобным методике D, используя 5 (R)-5-(((5-хлор-6-((3'-1-(диметиламино)-1-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-3-формилпиридин-2-  
10 ил)окси)метил)никотинитрил вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и используя (S)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 - 7,23 (м, 4H), 7,21 (д, J = 7,4  
15 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,05 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,93 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,23 - 3,13 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,70 - 2,51 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,26 - 2,16 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,52 (с, 3H); МС-НР: 775,3.

**Пример 306: 5-(((5-хлор-6-((4''-(2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-3-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрил**



5 Стадия 1. 2-Бром-1-(4-бромфенил)этан-1-он (1,50 г, 5,40 ммоль) добавляли в виде твердого вещества к перемешанной смеси раствора диметиламина (2,0 М в тетрагидрофуране, 8,10 мл, 16 ммоль), карбоната натрия (572 мг, 5,40 ммоль) и воды (2,0 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 65 °С в лабораторном термостате. Через 25 минут добавляли метанол (10,0 мл) и охлаждали полученную смесь 0 °С. Через 5 минут добавляли боргидрид

10 натрия (613 мг, 16,2 ммоль) в виде твердого вещества в атмосфере азота и оставляли полученную смесь нагреваться до комнатной температуры. Через 15 минут добавляли этилацетат (70 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

15 колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 20% метанола в дихлорметане) с получением 1-(4-бромфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола.

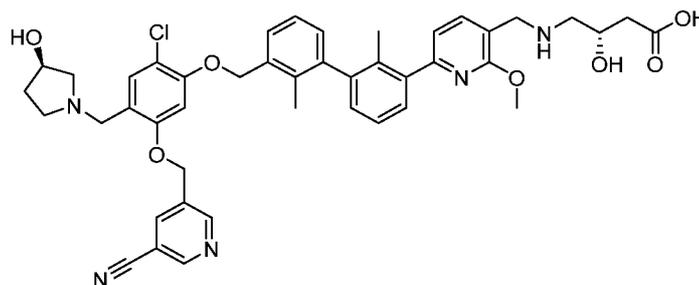
Стадия 2. Перемешанную смесь 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрила (25 мг, 0,041 ммоль), 1-(4-бромфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (20 мг, 0,082 ммоль), насыщенного водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 164 мкл, 0,33 ммоль) и хлор(2-

20 дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (2 мг, 0,002 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) нагревали до 105 °С в лабораторном термостате. Через 60 минут полученную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 20% метанола в дихлорметане) с получением 5-(((5-хлор-6-((4''-(2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-3-формилпиридин-2-

25 ил)окси)метил)никотинитрила.

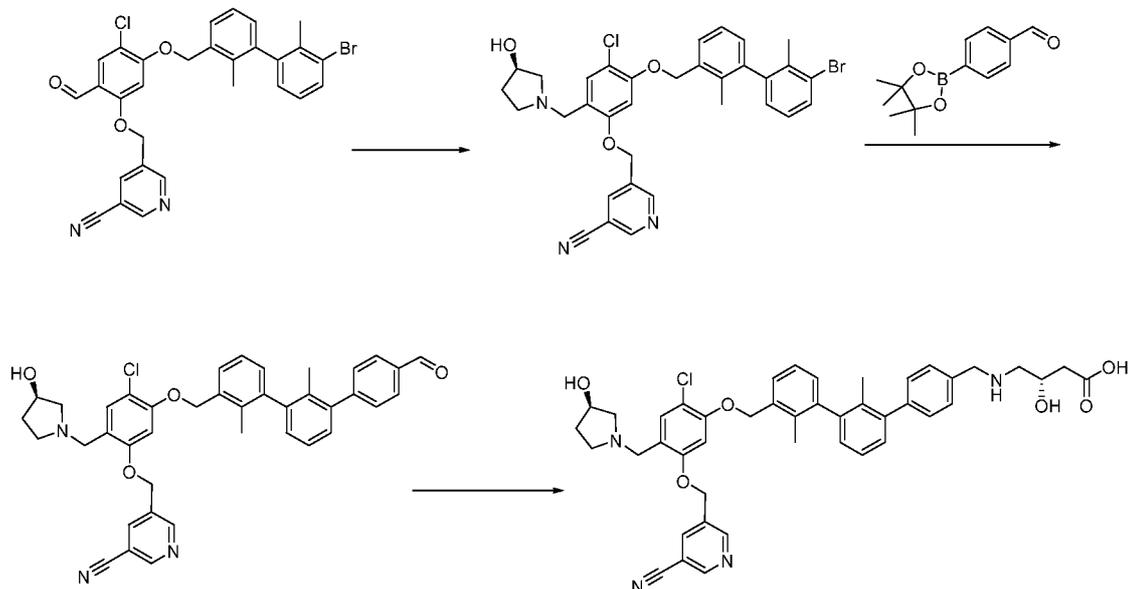
Стадия 3. 5-(((5-хлор-6-((4''-(2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-3-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрил синтезировали образом, подобным методике D, используя 5-(((5-хлор-6-((4''-(2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрил вместо 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) и используя этаноламин вместо (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,33 - 7,23 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,13 - 7,04 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,12 (дд, J = 10,4, 3,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,81 - 3,75 (м, 2H), 3,17 - 3,08 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,87 (с, 3H); МС-НР: 691,3.

**Пример 307: (S)-4-(((6-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования. [M+1] = 792,084. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,04 - 8,81 (м, 2H), 8,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,51 - 7,02 (м, 8H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,50 (д, J = 21,8 Гц, 2H), 4,33 (д, J = 19,1 Гц, 4H), 3,69 - 3,40 (м, 2H), 3,42-3,15 (м, 3H), 3,15 - 2,98 (м, 1H), 2,91(с, 3H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,42-2,00 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

**Пример 308: (S)-4-(((3''-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**

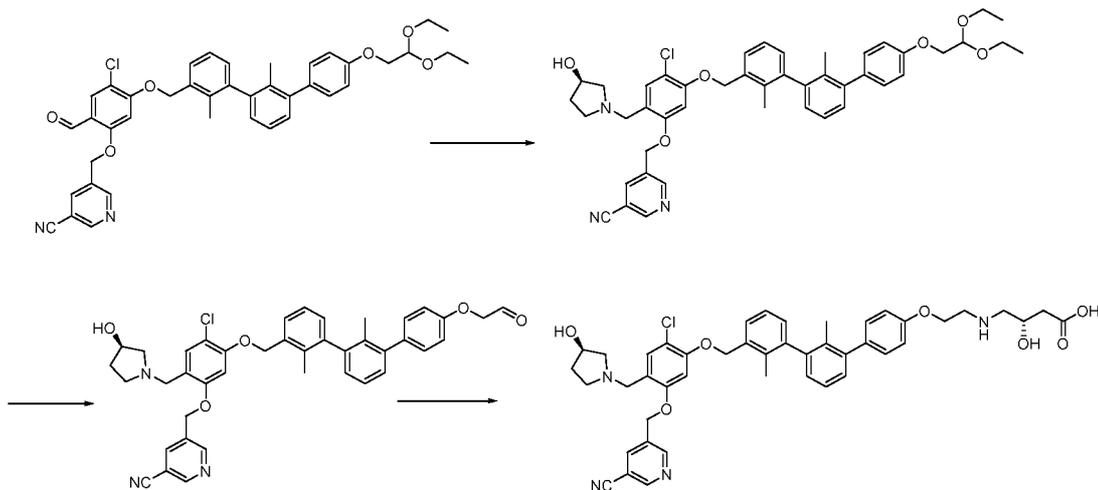


5 5-((5-((3'-Бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинитрил (500 мг, 0,89 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл) и этаноле (1,6 мл), добавляли (R)-пирролидин-3-ол (388 мг, 4,45 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 15 минут; добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,13 г, 5,34 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут. Наблюдали полное и чистое превращение. Добавляли этилацетат и воду, чтобы погасить реакцию. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем концентрировали под вакуумом с получением (R)-5-((5-((3'-бром-2, 2'-диметил-[1, 1'-бифенил]-3-ил)метокси)-4-хлор-2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)никотинитрила в виде неочищенного вещества. Неочищенный продукт (180 мг, 0,28 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (106 мг, 0,46 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл), добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78,6 мг, 0,57 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (65,7 мг, 0,057 ммоль). Смесь продували аргоном и затем нагревали до 82 °С. После перемешивания в течение 1 часа смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/ MeOH в качестве элюента, с получением (R)-5-((4-хлор-5-((4''-формил-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)никотинитрила.

25 (S)-4-(((3''-((2-Хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики G

восстановительного аминирования.  $[M+1] = 761,111$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,01 - 8,88 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,57 (д,  $J = 8,6$  Гц, 3H), 7,53 - 7,40 (м, 3H), 7,38 - 7,00 (м, 6H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,50 (д,  $J = 21,8$  Гц, 2H), 4,42 - 4,18 (м, 4H), 3,72 - 3,41 (м, 2H), 3,38-3,22 (м, 2H), 3,25 (дд,  $J = 12,7, 3,1$  Гц, 1H), 3,05 (дд,  $J = 12,7, 9,9$  Гц, 1H), 2,38-2,05 (м, 2H), 2,55 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

**Пример 309: (S)-4-((2-((3''-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**

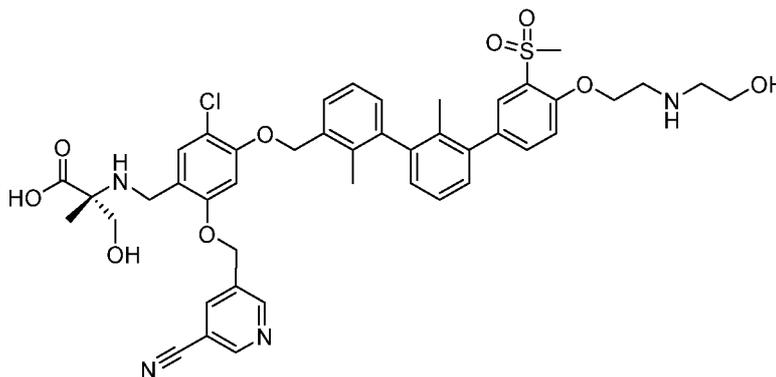


5-((4-Хлор-5-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил (200 мг, 0,29 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и этаноле (0,4 мл), добавляли (R)-пирролидин-3-ол (126 мг, 1,45 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 30 минут; добавляли триацетоксиборгидрид натрия (429 мг, 2,03 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 минут. Наблюдали полное и чистое превращение. Добавляли этилацетат и воду, чтобы погасить реакцию. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем концентрировали под вакуумом с получением (R)-5-((4-хлор-5-((4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)никотинонитрила в виде неочищенного вещества. Неочищенный продукт растворяли в 1,4-диоксане (4 мл), по каплям добавляли хлористоводородную кислоту (конц., 0,4 мл) и оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем концентрировали под вакуумом с получением (R)-5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)никотинонитрила в виде неочищенного вещества.

(S)-4-((2-((3''-((2-Хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)этил)амино)-3-

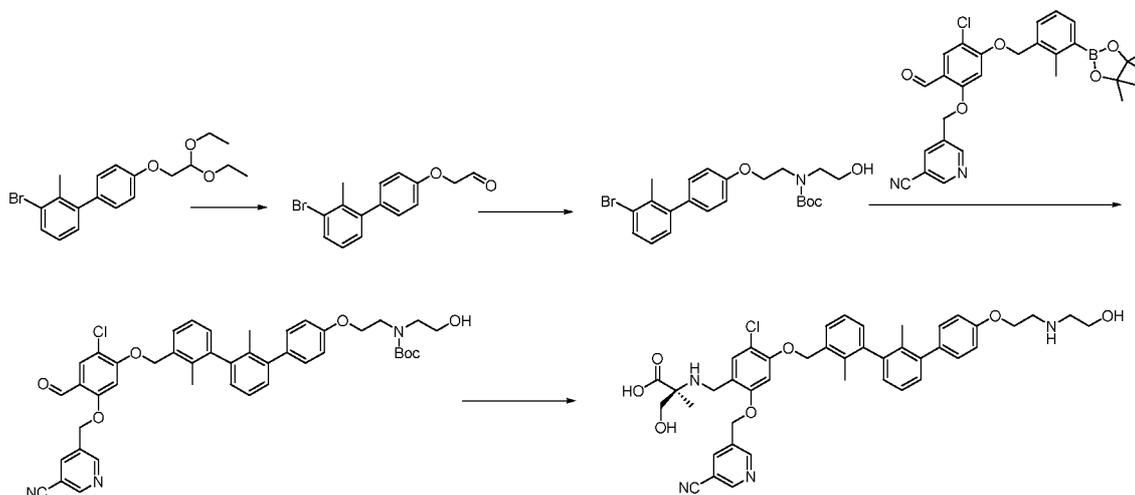
гидроксипропановую кислоту синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $[M+1] = 791,105$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,01 - 8,89 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,36 - 7,22 (м, 5H), 7,23 - 7,00 (м, 5H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,50 (д,  $J = 22,2$  Гц, 2H), 4,35 (т,  $J = 5,0$  Гц, 4H), 3,54 (т,  $J = 5,1$  Гц, 3H), 3,35-3,20 (м, 3H), 3,18 - 3,05 (м, 2H), 2,58 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,35-1,82 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

**Пример 310: (R)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-3''-(метилсульфонил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



10 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $[M+1] = 843,111$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,87 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,74 (дд,  $J = 8,5, 2,3$  Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,53 - 7,11 (м, 7H), 7,08 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,66 - 4,52 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,01 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3,93 - 3,72 (м, 3H), 3,71 - 3,59 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,35-3,30 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

**Пример 311: (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



3-Бром-4'-((2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-1,1'-бифенил (1,6 г, 4,22 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). По каплям добавляли хлористоводородную кислоту (конц., 0,8 мл), оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем концентрировали под вакуумом с получением 2-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)ацетальдегида в виде неочищенного вещества.

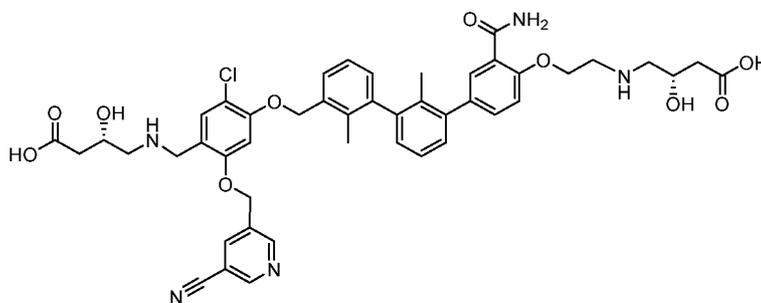
2-Аминоэтан-1-ол (1,29 г, 21,1,3 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл), добавляли 2-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)ацетальдегид (полученное выше неочищенное вещество, 4,22 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5 г, 23,6 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 30 минут, наблюдали полное превращение. Добавляли этилацетат и воду, чтобы погасить реакцию. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и концентрировали под вакуумом. Затем неочищенный остаток растворяли в ТГФ (15 мл), добавляли ди-трет-бутилкарбонат (2 г, 9,19 ммоль), затем добавляли триметиламин (1,49 г, 14,7 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 15 минут ЖХМС показала полное превращение. К смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/ $\text{EtOAc}$  в качестве элюента, с получением трет-бутил-(2-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)этил)(2-гидроксиэтил)карбамата.

Трет-бутил-(2-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)этил)(2-гидроксиэтил)карбамат (1,45 г, 3,22 ммоль) и 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрил (2,04 г, 3,93 ммоль) суспендировали в ДМФА (25,5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3,7 мл), добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,54 г, 3,91 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (0,26 г, 0,32 ммоль). Смесь продували аргоном и затем нагревали до 83 °С. После перемешивания в течение 1 часа смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны/ $\text{EtOAc}$  в качестве элюента, с получением трет-бутил-(2-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2',2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)этил)(2-гидроксиэтил)карбамата.

Указанное в заголовке соединение, ((S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту), синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования с последующим снятием Вос-защиты с использованием 20% ТФК в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $[\text{M}+1] = 765,37$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,42 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (д,  $J = 7,5$

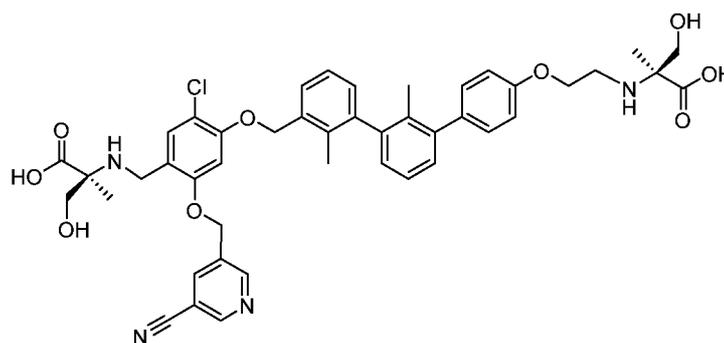
Гц, 1H), 7,39 - 6,91 (м, 10H), 5,36 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,39 - 4,28 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,00 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,92 - 3,81 (м, 2H), 3,79 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3,57 - 3,48 (м, 2H), 3,29 (с, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

**Пример 312: (S)-4-((2-((3-карбамоил-3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



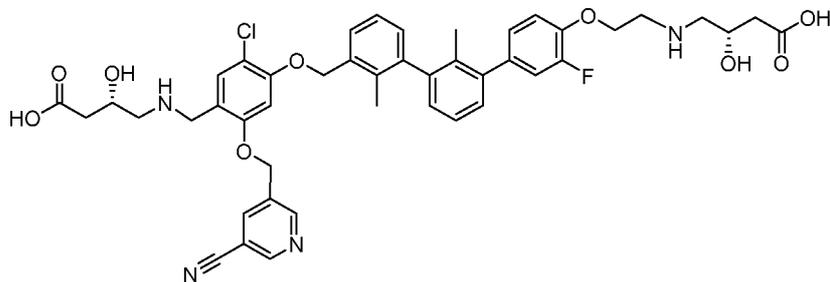
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $[M+1] = 866,134$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 10,8, 2,1$  Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,62 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,55 - 7,41 (м, 3H), 7,37 - 6,94 (м, 7H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,53 - 4,44 (м, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,54 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,24 - 3,07 (м, 2H), 2,97 (дд,  $J = 12,8, 9,8$  Гц, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,58 (дд,  $J = 6,3, 3,7$  Гц, 2H), 2,52 (дд,  $J = 6,2, 1,3$  Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

**Пример 313: (S)-2-((4-((4''-(2-(((S)-2-карбокси-1-гидроксипропан-2-ил)амино)этокс)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



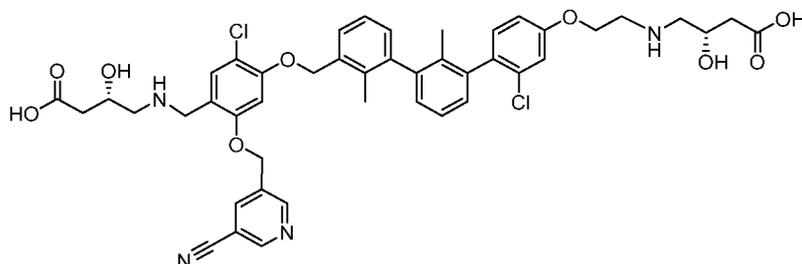
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $[M+1] = 823,064$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,36 - 6,97 (м, 9H), 5,36 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,37 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,03 (дд,  $J = 14,7, 12,1$  Гц, 2H), 3,82 (дд,  $J = 16,0, 12,1$  Гц, 2H), 3,56 (т,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

**Пример 314: (S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-3''-фтор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



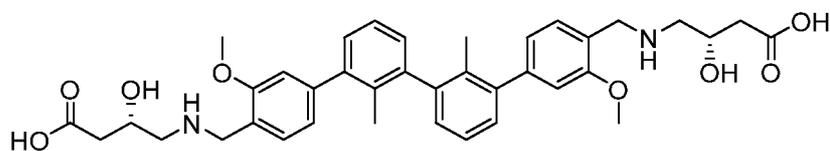
5           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $[M+1] = 841,176$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 11,9, 2,0$  Гц, 2H), 8,37 (т,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,50 - 7,40 (м, 1H), 7,35 - 7,00 (м, 9H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,50 - 4,36 (м, 2H), 4,35 (дт,  $J = 9,8, 3,3$  Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,60 - 3,52 (м, 2H), 3,38 (дд,  $J = 12,7, 3,0$  Гц, 1H), 3,24 - 3,09 (м, 2H), 2,97 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,58 (д, 10  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,51 (дд,  $J = 6,3, 1,0$  Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

**Пример 315: (S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2''-хлор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



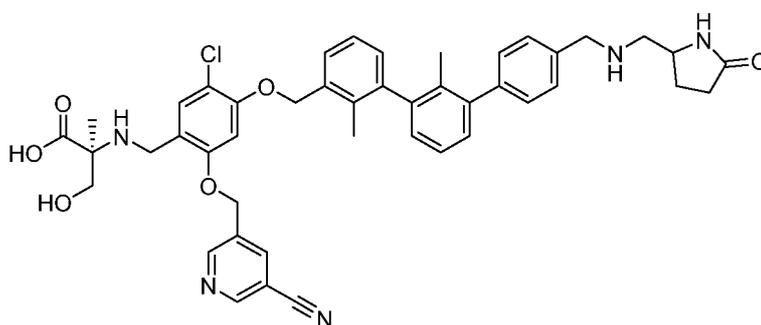
15           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования.  $[M+1] = 857,047$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 11,0, 2,0$  Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,50 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,35 - 6,98 (м, 9H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,35 (к,  $J = 6,1, 5,5$  Гц, 3H), 4,23 (с, 3H), 3,54 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,41 - 3,32 (м, 1H), 3,23 - 3,05 (м, 2H), 2,97 (дд,  $J = 12,7, 9,8$  Гц, 1H), 2,58 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,51 (дд,  $J = 6,2,$  20  $1,1$  Гц, 2H), 2,13 (д,  $J = 4,2$  Гц, 3H), 1,74 (д,  $J = 2,5$  Гц, 3H).

**Пример 317: (3S,3'S)-4,4'-(((3,3'''-диметокси-2',2''-диметил-[1,1':3',1''':3''',1''''-кватерфенил]-4,4''''-диил)бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 322 в соответствии с использованием общей методики G восстановительного аминирования. [M+1] = 657,32. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,44 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,32 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,22 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,15 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 7,00 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,36 – 4,24 (м, 6H), 3,95 (с, 6H), 3,24 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,03 (дд, J = 12,8, 9,8 Гц, 2H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 1,96 (с, 6H).

**Пример 323: (2S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((2,2'-диметил-4''-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**

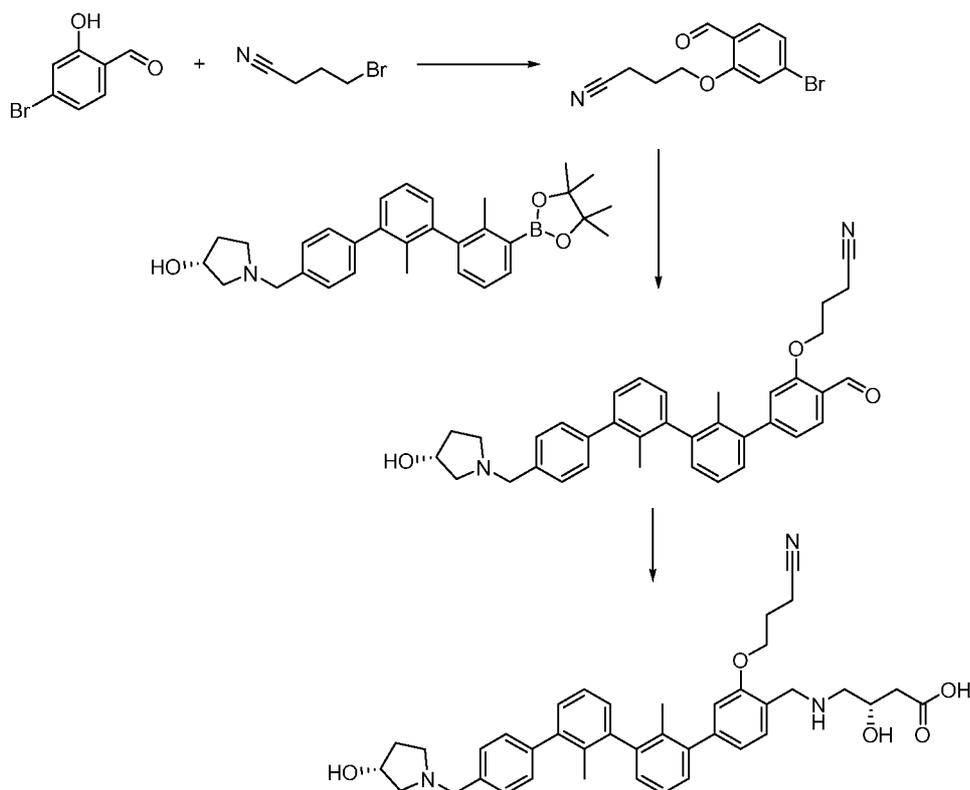


10

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики H восстановительного аминирования, используя гидрохлорид 5-(аминометил)пирролидин-2-она вместо (2S,4R)-4-гидроксипиперидин-2-карбоновой кислоты. [M+1] = 788,98. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,45 – 8,35 (м, 1H), 7,58 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д, J = 8,2 Гц, 3H), 7,32 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 – 7,17 (м, 1H), 7,17 – 7,10 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,37 – 4,25 (м, 4H), 4,06 – 3,97 (м, 2H), 3,80 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,27 – 3,20 (м, 2H), 2,50 – 2,30 (м, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,00 – 1,81 (м, 4H), 1,52 (с, 3H).

15

**Пример 324: (S)-4-(((3-(3-цианопропокси)-4'''-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



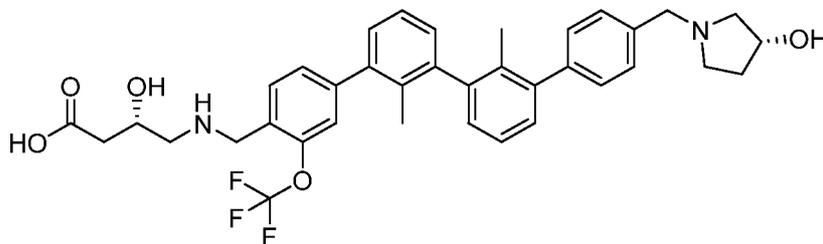
4-Бром-2-гидроксибензальдегид (220 мг, 1,1 ммоль), 4-бромбутаннитрил (148 мг, 1 ммоль) и  $K_2CO_3$  (276 мг, 2 ммоль) суспендировали в ДМФА (4 мл). Смесь закрывали и нагревали при 70 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли эфиром (50 мл) и промывали 1 М водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $Mg_2SO_4$  и концентрировали с получением 260 мг (97%) 4-(5-бром-2-формилфенокси)бутаннитрила.

2,2'-(2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан) (20 мг, 0,04 ммоль), 4-(5-бром-2-формилфенокси)бутаннитрил (14 мг, 0,05 ммоль),  $Pd(PPh_3)_4$  (5 мг, 0,004 ммоль) и  $K_2CO_3$  (20 мг, 0,14 ммоль) загружали в пробирку и суспендировали в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл). Смесь продували аргоном в течение 2 минут и закрывали крышкой с тефлоновым покрытием. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением (R)-4-((4-формил-4'''-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-3-ил)окси)бутаннитрила в виде неочищенного продукта.

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя (R)-4-((4-формил-4'''-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-3-ил)окси)бутаннитрил в качестве неочищенного исходного вещества.  $[M+1] = 648,38$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,47 (д,  $J = 7,8$  Гц, 3H), 7,32 (т,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,27 – 7,19 (м, 2H), 7,15 (дт,  $J = 7,5, 1,8$  Гц,

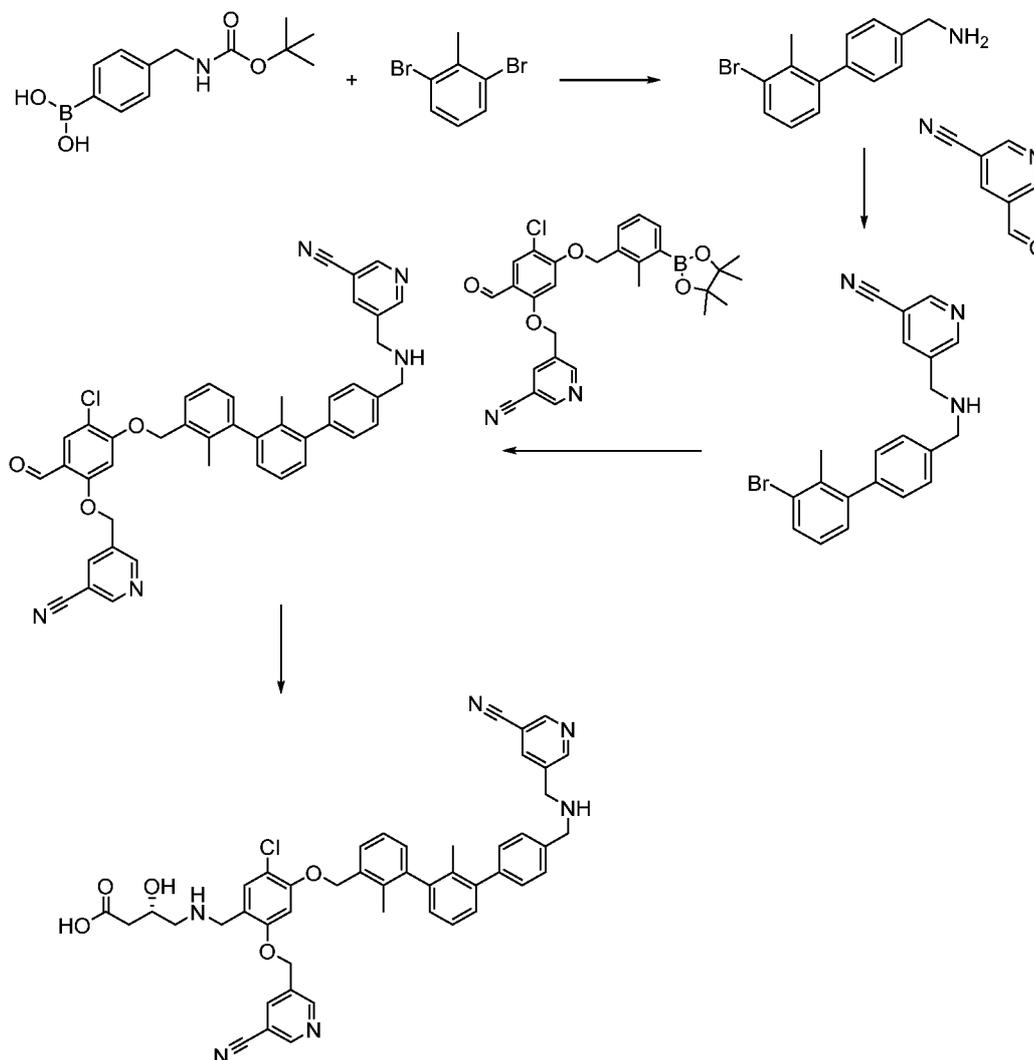
2H), 7,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 4,67 – 4,28 (м, 6H), 4,25 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,82 – 3,41 (м, 2H), 3,40 – 3,21 (м, 3H), 3,08 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,71 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,50 – 1,98 (м, 4H), 1,95 (д, J = 5,7 Гц, 6H).

5 **Пример 325: (S)-3-гидрокси-4-(((4'''-(((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-2',2''-диметил-3-(трифторметокси)-[1,1':3',1'':3'',1'''-кватерфенил]-4-ил)метил)амино)бутановая кислота**



10 Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 324 в соответствии с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя 4-бром-2-(трифторметокси)бензальдегид вместо 4-(5-бром-2-формилфеноксид)бутаннитрила на предшествующей стадии перекрестного сочетания Сузуки. [M+1] = 649,40. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,73 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,53 – 7,45 (м, 3H), 7,45 – 7,39 (м, 1H), 7,39 – 7,29 (м, 2H), 7,29 – 7,10 (м, 4H), 4,70 – 4,17 (м, 6H), 3,83 – 3,42 (м, 2H), 3,33 (м, 3H), 3,11 (дд, J = 12,7, 9,9 Гц, 1H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 – 1,99 (м, 2H), 1,99 – 1,88 (м, 6H).

**Пример 326: (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4'-(((5-цианопиридин-3-ил)метил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



- 5 (4-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновую кислоту (1 г, 4 ммоль), 1,3-дибром-2-метилбензол (2 г, 8 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,32 г, 0,4 ммоль) и карбонат калия (1,6 г, 12 ммоль) суспендировали в 10 мл диоксана и 1 мл воды. Смесь в течение 5 минут продували аргоном и нагревали до 90 °С в лабораторном термостате в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным солевым
- 10 раствором. Органический слой отделяли, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью EtOAc-Hex) с получением трет-бутил-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)карбамата.

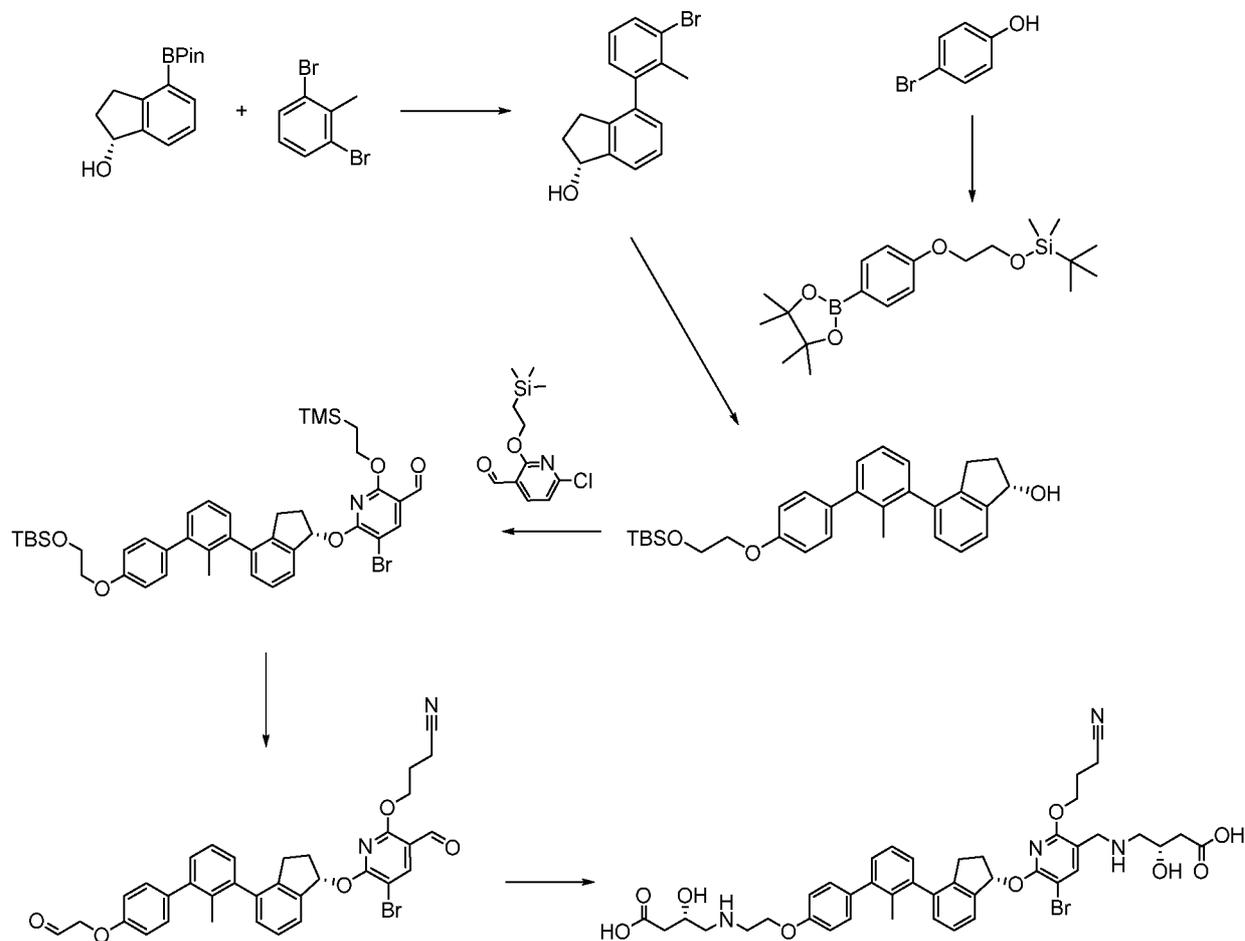
- Трет-бутил-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)карбамат (135 мг, 0,36 ммоль) растворяли в 5 мл ДХМ. По каплям добавляли 1 мл ТФК и перемешивали в течение 2 часов.
- 15 Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили, осторожно добавляя насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением

неочищенного амина. К полученному амину добавляли 5-формилникотинонитрил (53 мг, 0,4 ммоль) и ДХМ (5 мл). Полученный раствор оставляли перемешиваться в течение 1 часа при комнатной температуре. Одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (230,22 мг, 1,09 ммоль) и перемешивали еще 3 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, и очищали хроматографией на силикагеле (20% MeOH в ДХМ) с получением 5-(((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)амино)метил)никотинонитрила.

5-(((3'-Бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)амино)метил)никотинонитрил (40 мг, 0,1 ммоль), промежуточное соединение 13 (40 мг, 0,08 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (9 мг, 0,008 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (32 мг, 0,23 ммоль) загружали в пробирку и суспендировали в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл). Смесь продували аргоном в течение 2 минут и закрывали крышкой с тефлоновым покрытием. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-((4-хлор-5-((4"-(((5-цианопиридин-3-ил)метил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинонитрила.

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя 5-((4-хлор-5-((4"-(((5-цианопиридин-3-ил)метил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинонитрил в качестве неочищенного исходного вещества.  $[\text{M}+1] = 807,73$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (т, J = 2,4 Гц, 2H), 8,34 (д, J = 20,0 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,52 – 7,38 (м, 4H), 7,37 – 7,09 (м, 5H), 7,08 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,30 – 4,17 (м, 3H), 3,20 (дд, J = 12,8, 3,0 Гц, 1H), 3,01 – 2,92 (м, 1H), 2,57 – 2,46 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

**Пример 327: (S)-4-((2-((3'-((S)-1-((3-бром-5-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-6-(3-цианопропоксипиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



- 5 (R)-4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол (2 г, 7,7 ммоль), 1,3-дибром-2-метилбензол (3,8 г, 15,4 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,44 г, 0,77 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 15,4 ммоль) суспендировали в 20 мл диоксана и 2 мл воды. Смесь в течение 10 минут продували аргоном и нагревали до 90 °С в лабораторном термостате в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и
- 10 насыщенным солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью EtOAc-Гекс) с получением (R)-4-(3-бром-2-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола.

- 4-Бромфенол (2 г, 11,6 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 г, 23,12 ммоль) и 2-бромэтан-1-ол (4,3 г, 34,7 ммоль) суспендировали в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16
- 15 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли эфиром (200 мл). Эфирный слой промывали водой, 1 М водным раствором NaOH, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного спирта. К неочищенному спирту добавляли TBSCl (5,2 г, 34 ммоль) и суспендировали в ДМФА (15 мл). По частям добавляли имидазол (2,4 г, 34,7 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной

температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли эфиром (200 мл) и промывали водой (2х), насыщенным соевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После очистки хроматографией на силикагеле (элюируя смесью EtOAc-Hex) получали (2-(4-бромфенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилан.

5 (2-(4-Бромфенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилан (2,15 г, 6,5 ммоль), бис(пинаколато)дибор (2,0 г, 7,8 ммоль), KOAc (1,5 г, 15 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (0,41 г, 0,50 ммоль) суспендировали в 10 мл диоксана и в течение 5 минут продували через смесь аргон. Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 3 часов, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и  
10 разбавляли 100 мл EtOAc. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, концентрировали при пониженном давлении, и очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутилдиметил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этокси)силана.

(R)-4-(3-Бром-2-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол (1,5 г, 4,9 ммоль), трет-бутилдиметил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этокси)силан (2,06 г,  
15 5,4 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,20 г, 0,25 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 15 ммоль) суспендировали в 15 мл диоксана и 1,5 мл воды. Смесью продували аргоном в течение 10 минут и нагревали до 90 °C в лабораторном термостате в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали  
20 хроматографией на силикагеле (элюируя смесью EtOAc-Hex) с получением (S)-4-(4'-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола.

(S)-4-(4'-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол (1,75 г, 3,7 ммоль), 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (1,9 г, 7,37 ммоль), карбонат цезия (2,4 г, 7,37 ммоль), ацетат палладия (II) (83 мг, 0,37 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил(трет-бутил-Xphos) (235 мг, 0,55 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали до 85 °C. Через 3 часа полученную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетата в гексанах) с получением (S)-6-  
25 ((4-(4'-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида.  
30

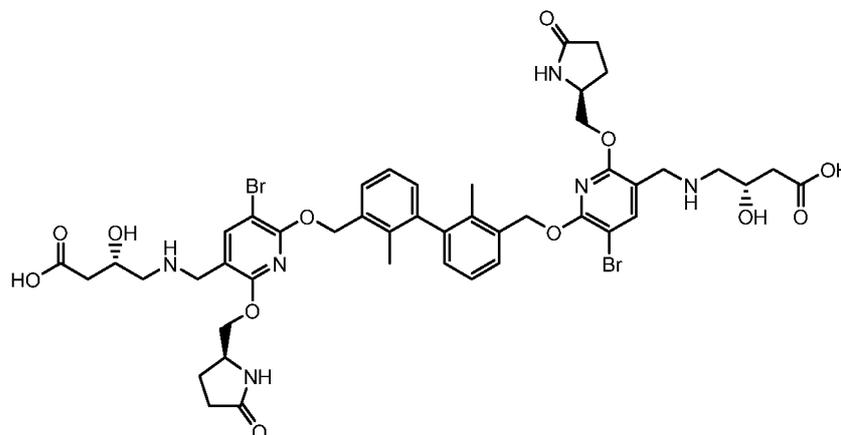
(S)-6-((4-(4'-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид 487 мг, 0,7 ммоль), и ацетат натрия (126 мг, 2,1 ммоль) суспендировали в 12 мл уксусной кислоты и обрабатывали полученную суспензию ультразвуком в течение 5 минут. Бром (0,043 мл, 0,84 ммоль) разбавляли  
35 в уксусной кислоте (1 мл) и по каплям добавляли полученный раствор к альдегиду. Через 40 минут реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (50 мл) и 2 М водным раствором NaOH (100 мл). После перемешивания в течение 10 минут отделяли органический слой, а водный слой

экстрагировали метиленхлоридом (75 мл). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением (S)-5-бром-6-((4-(4'-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида.

5 (S)-5-Бром-6-((4-(4'-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (70 мг, 0,09 ммоль) и фторид цезия (109 мг, 0,72 ммоль) суспендировали в N,N-диметилформамиде (1 мл). Суспензию нагревали до 60 °С в течение 1,5 часа. После завершения десилилирования, по данным ЖХМС, добавляли 4-бромбутиронитрил (80,21 мг, 0,54 ммоль) и перемешивали полученный  
10 раствор еще 3 часа при 75 °С. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом (25 мл). Органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного спирта. Неочищенный спирт растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли периодинан Десс-Мартина (115 мг, 0,27 ммоль). После перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре  
15 реакцию смесь выливали в 15 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали метиленхлоридом (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-((5-бром-3-формил-6-((4-(2-метил-4'-(2-оксоэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)окси)бутаннитрила в виде неочищенного продукта.

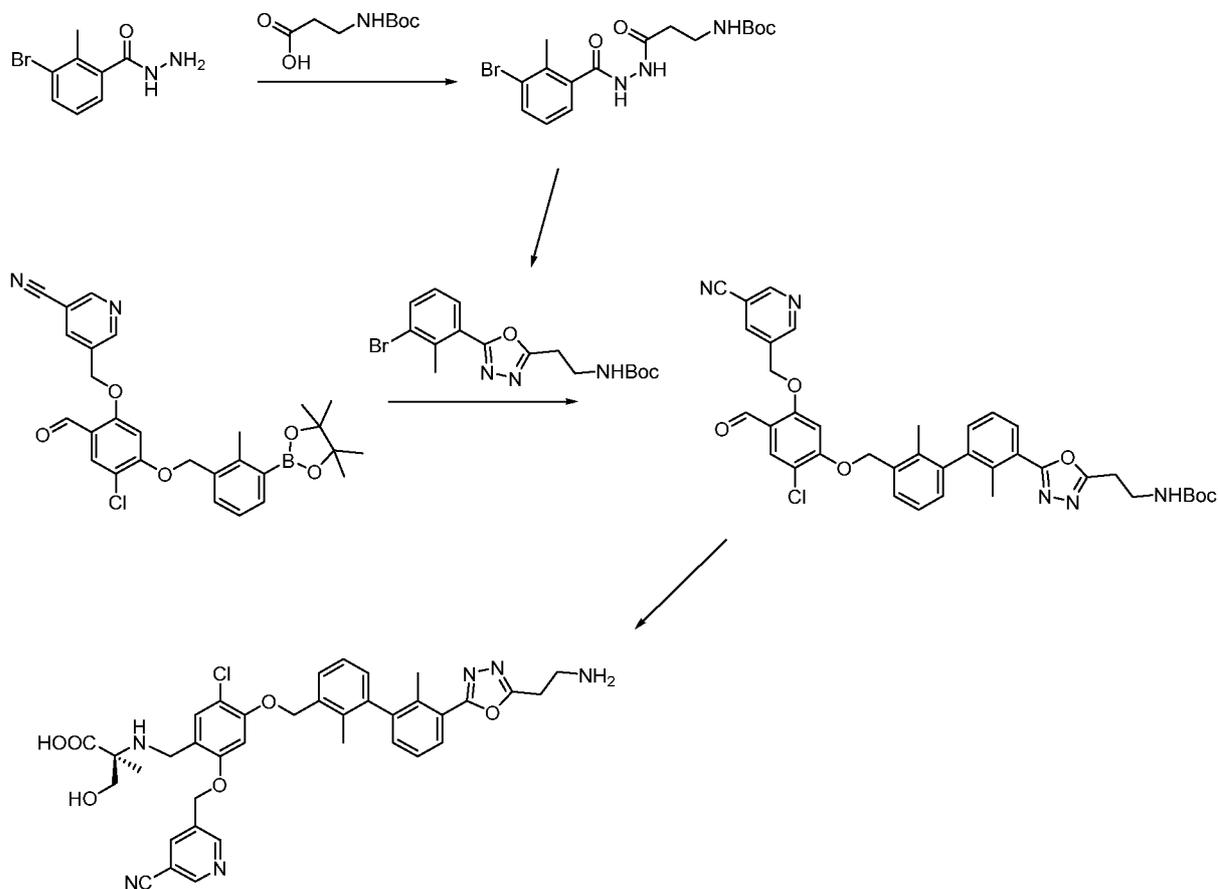
20 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования, используя (S)-4-((5-бром-3-формил-6-((4-(2-метил-4'-(2-оксоэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)окси)бутаннитрил в качестве неочищенного исходного вещества. [M+1] = 831,295. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,99 (с, 1H), 7,42 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,36 - 7,23 (м, 4H), 7,21 - 7,16 (м, 2H),  
25 7,15 - 7,05 (м, 3H), 6,60 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,61 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 4,42 - 4,26 (м, 4H), 4,26 - 4,21 (м, 2H), 3,54 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,35 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 1H), 3,29 - 3,25 (м, 1H), 3,18 - 3,01 (м, 2H), 3,00 - 2,62 (м, 5H), 2,61 - 2,48 (м, 4H), 2,33 - 2,05 (м, 3H), 2,02 - 1,92 (м, 3H).

**Пример 328: (3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-  
 диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)пиридин-  
 6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиол))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



- 5            Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 121, используя (S)-  
 5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он вместо 5-(гидроксиметил)изофталонитрила, и с  
 использованием общей методики G восстановительного аминирования. МС (m/z) 522,23  
 (M+2H)<sup>2+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,96 (с, 2H), 7,50 – 7,41 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 2H),  
 7,12 – 7,02 (м, 2H), 5,66 – 5,48 (м, 4H), 4,71 – 4,58 (м, 2H), 4,58 – 4,44 (м, 2H), 4,38 – 4,26 (м, 2H),  
 10 4,22 – 4,07 (м, 4H), 3,53 – 3,34 (м, 4H), 3,26 – 3,13 (м, 2H), 3,07 – 2,86 (м, 4H), 2,64 – 2,46 (м, 4H),  
 2,45 – 2,27 (м, 2H), 2,15 – 1,93 (м, 8H).

**Пример 329: (S)-2-((4-((3'-(5-(2-аминоэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



- 5 N,N-Диизопропилэтиламин (380 мкл, 2,18 ммоль) добавляли к раствору гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (830 мг, 2,18 ммоль), 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (413 мг, 2,18 ммоль) и 3-бром-2-метилбензогидразида (500 мг, 2,18 ммоль) в диметилформамиде (3 мл). Через 18 часов реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3 x 10
- 10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил-(3-(2-(3-бром-2-метилбензоил)гидразинил)-3-оксопропил)карбамата.
- 15 4-Толуолсульфонилхлорид (539 мг, 2,83 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-(3-(2-(3-бром-2-метилбензоил)гидразинил)-3-оксопропил)карбамата (755 мг, 1,89 ммоль) и триэтиламина (789 мкл, 5,66 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Через 45 минут растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (70 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 x 20 мл) и
- 20 насыщенным солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и

удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2-(5-(3-бром-2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)карбамата.

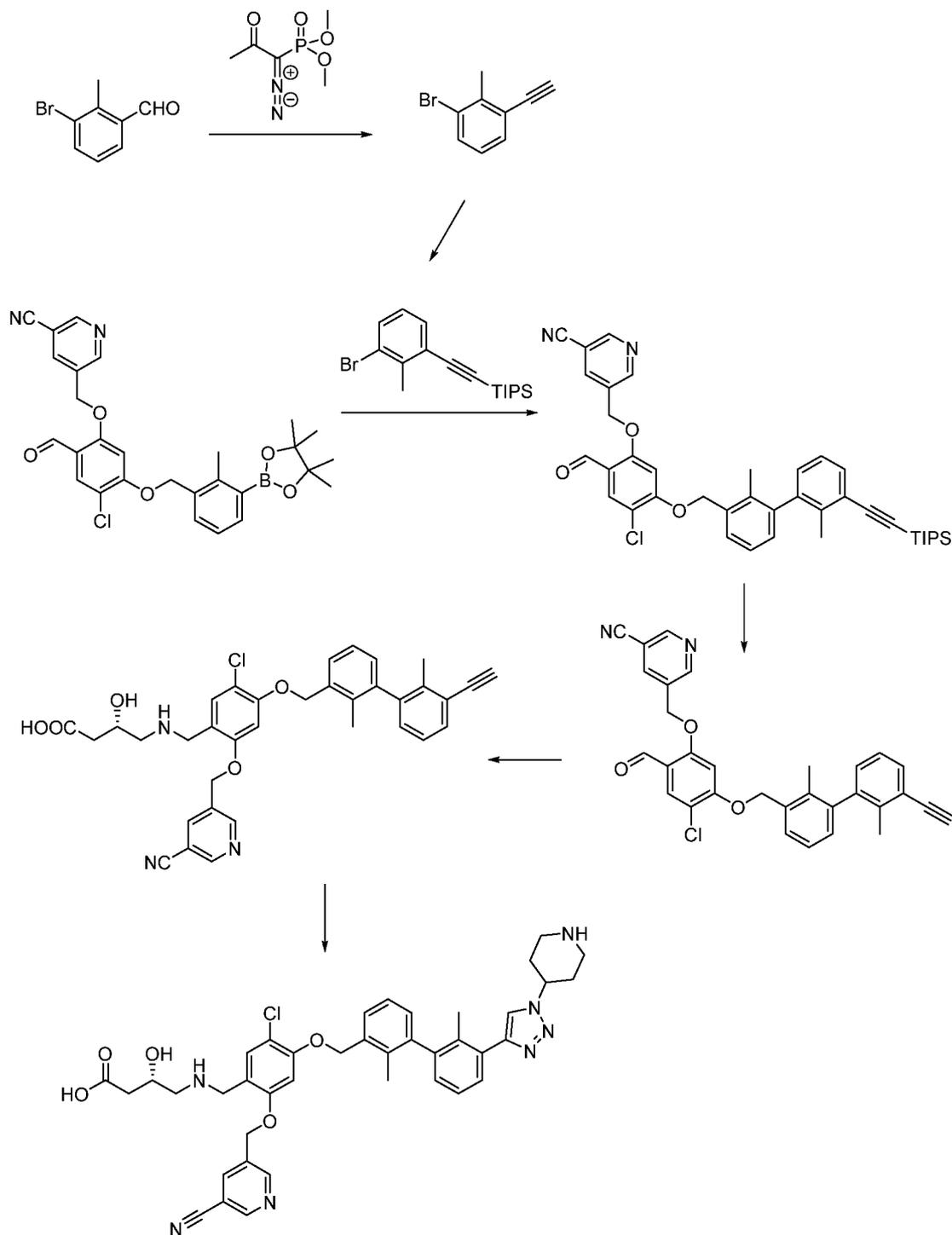
- 5 5-((4-Хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксид)метил)никотинитрил (200 мг, 0,386 ммоль), трет-бутил-(2-(5-(3-бром-2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)карбамат (221 мг, 0,578 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0) (44,5 мг, 0,0386 ммоль), карбонат калия (107 мг, 0,771 ммоль) в воде (1 мл) и диметилформамиде (10 мл) дегазировали аргоном в течение 2 минут.
- 10 Объединяли с полученным выше продуктом и нагревали при 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3 x 10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% EtOAc / гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с
- 15 получением трет-бутил-(2-(5-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)карбамата.

- Смесь (S)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (86 мг, 0,76 ммоль), гидроксида калия (40,4 мг, 0,76 ммоль) в этаноле (3 мл) обрабатывали ультразвуком до растворения большей части вещества. Добавляли раствор трет-бутил-(2-(5-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)карбамата (100 мг, 0,144 ммоль). Через 5 минут добавляли уксусную кислоту (1 каплю) и триацетоксиборгидрид натрия (153 мг, 0,76 ммоль). Через 45 минут растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в диметилформамиде (0,7 мл), воде (0,5 мл), метаноле (0,5 мл) с 0,1 мл трифторуксусной кислоты и фильтровали. Раствор
- 20 подвергали препаративной ВЭЖХ (элюент: 0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл). Через 40 минут реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (5 мл) и подвергали совместному выпариванию до достижения оставшегося объема ~ 1 мл. Указанное вещество подвергали совместному
- 30 выпариванию с ацетонитрилом еще два раза. Остаток растворяли в метаноле (0,5 мл) и воде (0,5 мл). Раствор подвергали препаративной ВЭЖХ (элюент: 0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (S)-2-((4-((3'-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-
- 35 метилпропановой кислоты. [M+1] = 697,14. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,52 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J =

7,6 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,00 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,79 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,52 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,38 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

**Пример 330: (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-3'-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидоксибутановая кислота**

5



Карбонат калия (4,44 г, 32,2 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-2-метилбензальдегида (3,2 г, 16,1 ммоль) и диметил-(1-диазо-2-оксипропил)фосфоната (3,7 г, 19,3 ммоль) в метаноле (30 мл). Через 1 час удаляли твердое вещество фильтрованием. Растворитель удаляли при

пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0 – 50% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 1-бром-3-этинил-2-метилбензола.

5 Раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (1 М, 19,9 мл, 19,9 ммоль) добавляли к раствору 1-бром-3-этинил-2-метилбензола (2,59 г, 13,3 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -78 °С в течение 2 минут. Через 15 минут по каплям добавляли триизопропилсилилхлорид (3,1 мл, 14,6 ммоль). Через 10 минут реакционную смесь нагревали до 0 °С. Еще через 20 минут реакция была завершена. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (75 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл).  
10 Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-10% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением ((3-бром-2-метилфенил)этинил)триизопропилсилана.

15 5-((4-Хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксид)метил)никотинитрил (3,0 г, 5,78 ммоль), ((3-бром-2-метилфенил)этинил)триизопропилсилан (2,64 г, 7,52 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (668 мг, 0,578 ммоль), карбонат калия (1,60 г, 11,6 ммоль) в воде (5 мл) и диметилформамиде (30 мл) дегазировали аргоном в течение 2 минут. Объединяли с полученным выше веществом и  
20 нагревали при 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (3 x 50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% EtOAc / гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 5-((4-хлор-5-((2,2'-  
25 диметил-3'-((триизопропилсилил)этинил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила.

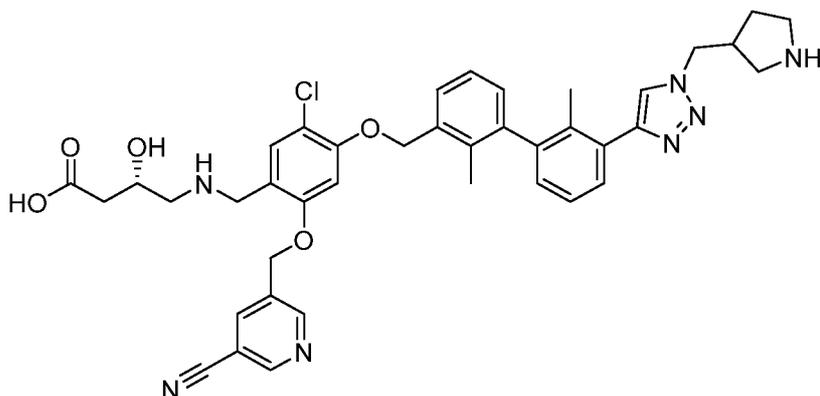
Раствор фторида тетрабутиламмония (1 М, 4,7 мл, 4,69 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли к раствору 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-((триизопропилсилил)этинил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила (2,83 г, 4,27 ммоль) в тетрагидрофуране  
30 (20 мл) при 0 °С. Через 10 минут реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали водой (2 x 50 мл), раствором хлорида лития (1 М, 2 x 50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с  
35 получением 5-((4-хлор-5-((3'-этинил-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила.

(S)-4-((5-Хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-этинил-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования.

5 трет-Бутил-4-азидопиперидин-1-карбоксилат (14 мг, 0,0621 ммоль) добавляли к смеси (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-этинил-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (30 мг, 0,0414 ммоль), порошкообразной меди (26,3 мг, 0,00415 ммоль), насыщенного раствора сульфата меди (II) (1,26 М, 32 мкл, 0,00416 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Через 24 часа удаляли растворители при пониженном давлении. Остаток растворяли в диметилформамиде (0,7 мл), воде (0,5 мл), метаноле (0,5 мл) с 0,1 мл трифторуксусной кислоты и отфильтровывали. Раствор подвергали  
10 препаративной ВЭЖХ (элюент: 0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали.

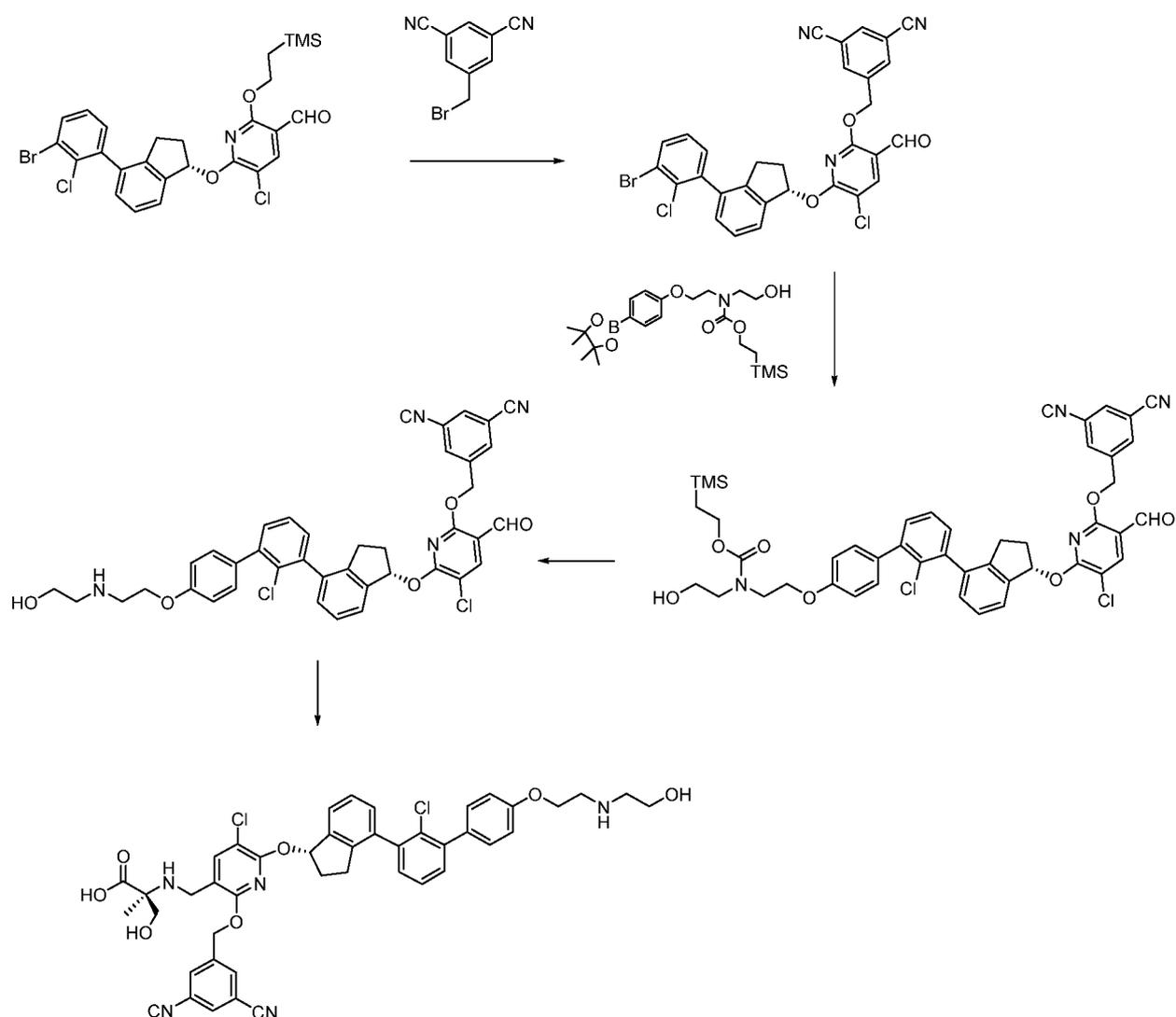
Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл). Через 40 минут реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (5 мл) и подвергали совместному  
15 выпариванию до достижения оставшегося объема ~1 мл. Указанное вещество подвергали совместному выпариванию с ацетонитрилом еще два раза. Остаток растворяли в метанол (0,5 мл) и воде (0,5 мл). Раствор подвергали препаративной ВЭЖХ (элюент: 0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-  
20 диметил-3'-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты бис-трифторацетата. [M+1] = 736,11. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,60 – 7,54 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,50 – 7,46 (м, 1H), 7,39 – 7,32 (м, 1H), 7,28 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 – 7,11 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 5,00 – 4,89 (м, 1H), 4,30 – 4,18  
25 (м, 3H), 3,64 (т, J = 4,1 Гц, 1H), 3,60 (т, J = 4,1 Гц, 1H), 3,28 – 3,16 (м, 1H), 2,98 (дд, J = 12,8, 9,8 Гц, 1H), 2,57 – 2,48 (м, 3H), 2,48 – 2,35 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

**Пример 331: 5-[[5-[[3-(3-бром-2-метилфенил)-2-метилфенил]метокси]-4-хлор-2-формилфенокси]метил]пиперидин-3-карбонитрил**



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 330, используя трет-бутил-4-азидопиперидин-1-карбоксилат вместо 3-(азидометил)пирролидина. [M+1] = 736,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (с, 1H), 9,03 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,02 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,47 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,67 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,18 – 7,07 (м, 2H), 5,54 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,85 – 4,66 (м, 2H), 4,21 – 4,08 (м, 4H), 4,03 (с, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,85 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,44 – 2,36 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,02 – 1,84 (м, 1H), 1,74 (дт, J = 12,9, 8,6 Гц, 1H).

**Пример 332: (S)-2-(((5-хлор-6-(((S)-4-(2-хлор-4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



В стеклянной пробирке растворяли (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (172,00 мг, 0,30 ммоль) в 5,00 мл ДМФА. К полученному раствору добавляли CsF (180,00 мг, 1,0 ммоль) при комнатной

температуре и перемешивали смесь при 60 °С. ЖХМС показала образование требуемого продукта через 2 часа. В ту же реакционную емкость добавляли 5-(бромметил)изофталонитрил (140,00 мг, 0,63 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160,00 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере аргона в течение 1 часа. Неочищенное вещество разбавляли ДХМ и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный продукт загружали в сухом виде на силикагелевую колонку и элюировали, используя 0-20% ДХМ/EtOAc, с получением (S)-5-(((6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)изофталонитрила.

10 В круглодонной колбе растворяли 2-(триметилсилил)этил-(2-гидроксиэтил)(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)карбамат (146,00 мг, 0,32 ммоль), (S)-5-(((6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)изофталонитрил (200,00 мг, 0,32 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24,00 мг, 0,032 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89,00 мг, 0,65 ммоль) в 10,00 мл диоксана и 1,00 мл воды. Колбу вакуумировали и  
15 наполняли аргоном. Смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи. Неочищенный продукт разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а неочищенный продукт в сухом виде загружали на силикагелевую колонку и элюировали, используя 0-30% EtOAc/Hex, с получением 2-(триметилсилил)этил-(S)-(2-((2'-хлор-3'-(1-((3-хлор-6-((3,5-дицианобензил)окси)-5-формилпиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)этил)(2-гидроксиэтил)карбамата.

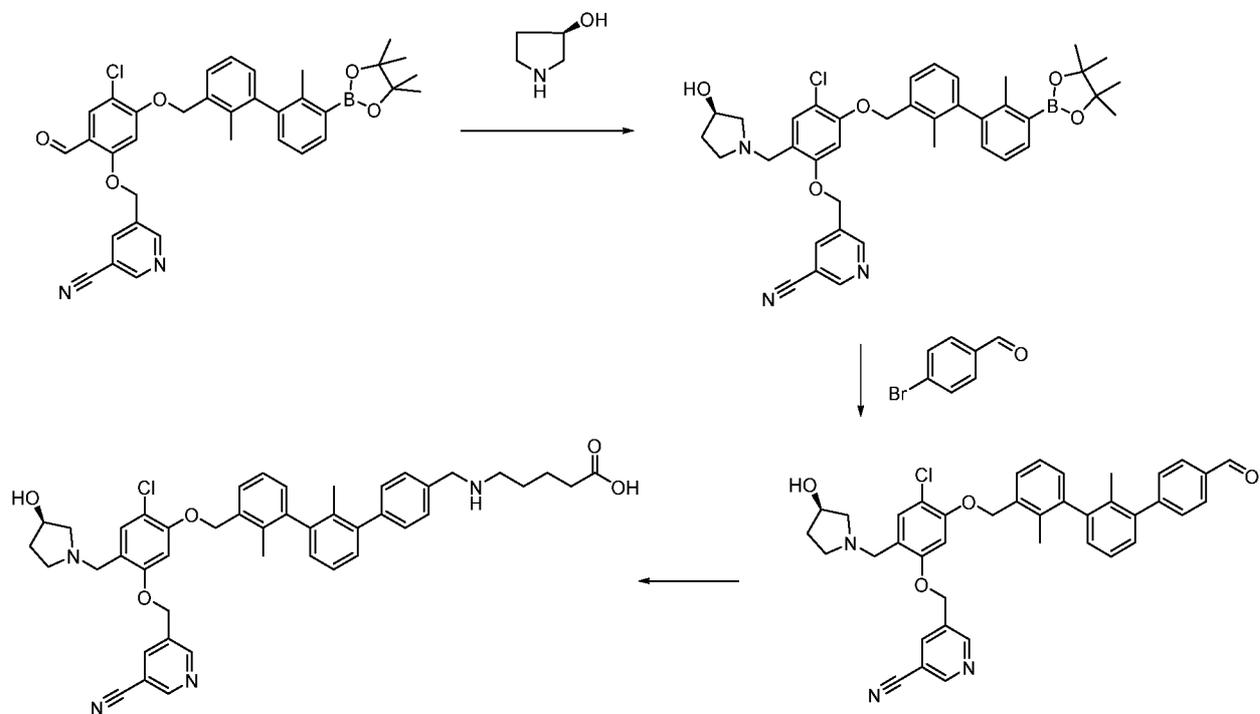
В круглодонной колбе растворяли 2-(триметилсилил)этил-(S)-(2-((2'-хлор-3'-(1-((3-хлор-6-((3,5-дицианобензил)окси)-5-формилпиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)этил)(2-гидроксиэтил)карбамат (268,00 мг, 0,31 ммоль) в 5,00 мл ДМФА и добавляли CsF (188,00 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60 °С  
25 в течение 3 часов. ЖХМС показала образование требуемого продукта. Неочищенное вещество разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а неочищенный продукт загружали в сухом виде на силикагелевую колонку и элюировали, используя 30-100% EtOAc/Hex, с получением (S)-5-(((5-хлор-6-((4-(2-хлор-4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)изофталонитрила.

(S)-2-(((5-Хлор-6-(((S)-4-(2-хлор-4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D  
35 восстановительного аминирования. [M+1] = 822,25. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,22 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 18,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,48 - 7,33 (м, 4H), 7,20 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,48 (с, 2H), 5,60 (д, J = 10,3 Гц, 3H), 4,36 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,02 (д, J =

12,1 Гц, 2H), 3,88 - 3,77 (м, 3H), 3,53 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,47 (с, 1H), 3,28 - 3,20 (м, 2H), 3,11(с, 2H), 1,54 (с, 3H).

**Пример 333: (R)-5-(((3''-(2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)метил)амино)пентановая кислота**

5



(R)-5-((4-Хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)никотинитрил синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.

10

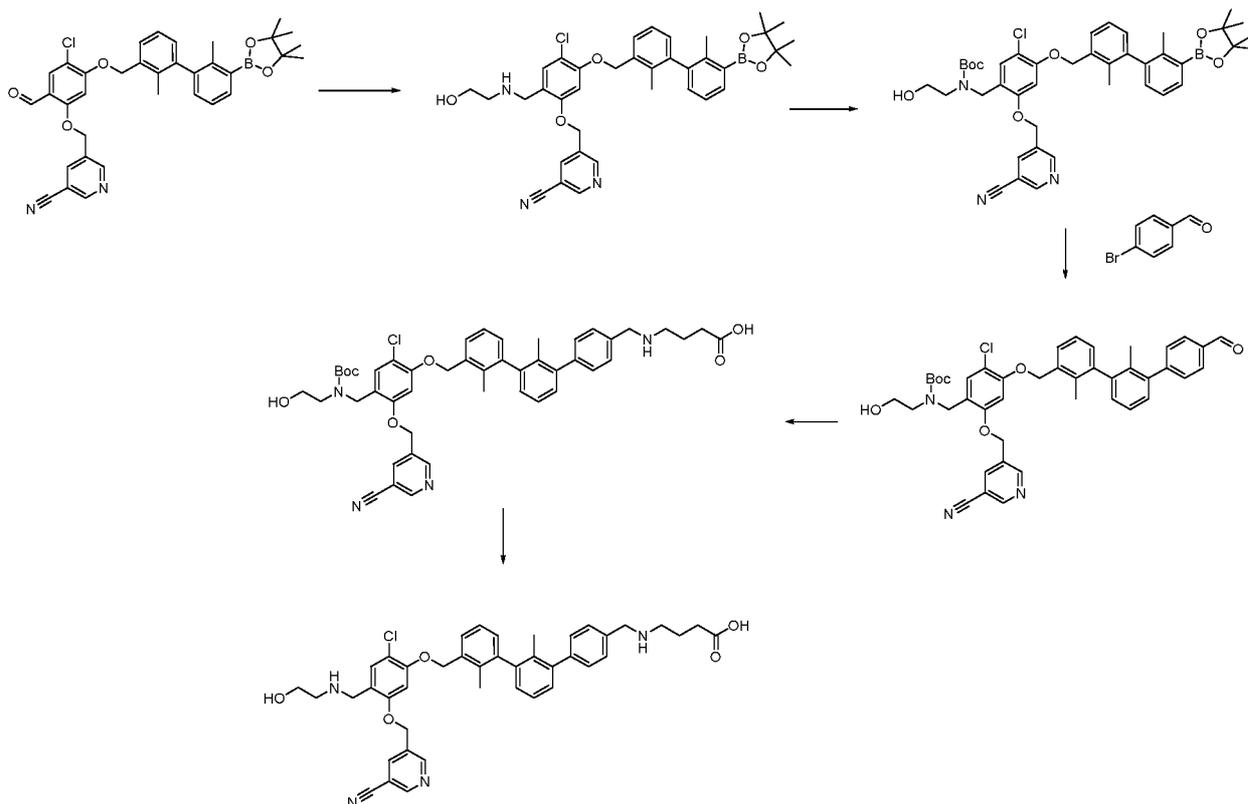
В круглодонной колбе растворяли (R)-5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)никотинитрил (560,00 мг, 0,87 ммоль), 4-бромбензальдегид (166,00 мг, 0,87 ммоль), PdCl<sub>2</sub>dppf (80,00 мг, 0,13 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (565,00 мг, 2,0 ммоль) в 15,00 мл диоксана и 1,50 мл воды. Колбу вакуумировали и наполняли аргоном. Смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи. Неочищенное вещество разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и загружали неочищенный продукт в сухом виде на силикагелевую колонку, и элюировали, используя 0-100% EtOAc/Hex, с получением (R)-5-((4-хлор-5-((4''-формил-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)никотинитрила.

15

(R)-5-(((3''-(2-Хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)метил)амино)пентановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.

5  $[M+1] = 759,33$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  9,08 - 8,79 (м, 2H), 8,37 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (м, 3H), 7,51 - 7,42 (м, 3H), 7,29 (дт, J = 15,8, 7,6 Гц, 2H), 7,20 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,19 - 7,07 (м, 4H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,50 (д, J = 22,4 Гц, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,55 (тт, J = 34,3, 30,5, 9,9 Гц, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,15 - 3,04 (м, 2H), 2,38 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,05 (д, J = 35,0 Гц, 2H), 1,88 (с, 3H), 1,83 - 1,62 (м, 4H).

**Пример 334: 4-(((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)метил)амино)бутановая кислота**



10

5-((4-Хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил синтезировали с использованием общей методики E восстановительного аминирования.

15 В круглодонной колбе растворяли Вос-ангидрид (1,0 г, 2,0 ммоль) и 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил (337,05 мг, 2,0 ммоль) в 10,00 мл ДХМ. К полученному раствору добавляли одну гранулу 4-DMAP при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. ЖХМС показала частичное превращение в требуемый продукт. Добавляли еще 337,00 мг Вос-ангидрида при комнатной  
 20 температуре и перемешивали смесь еще 30 минут. К реакционной смеси добавляли метанол и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный продукт в сухом виде загружали на силикагелевую колонку и элюировали, используя 50-100% EtOAc/Hex, с получением

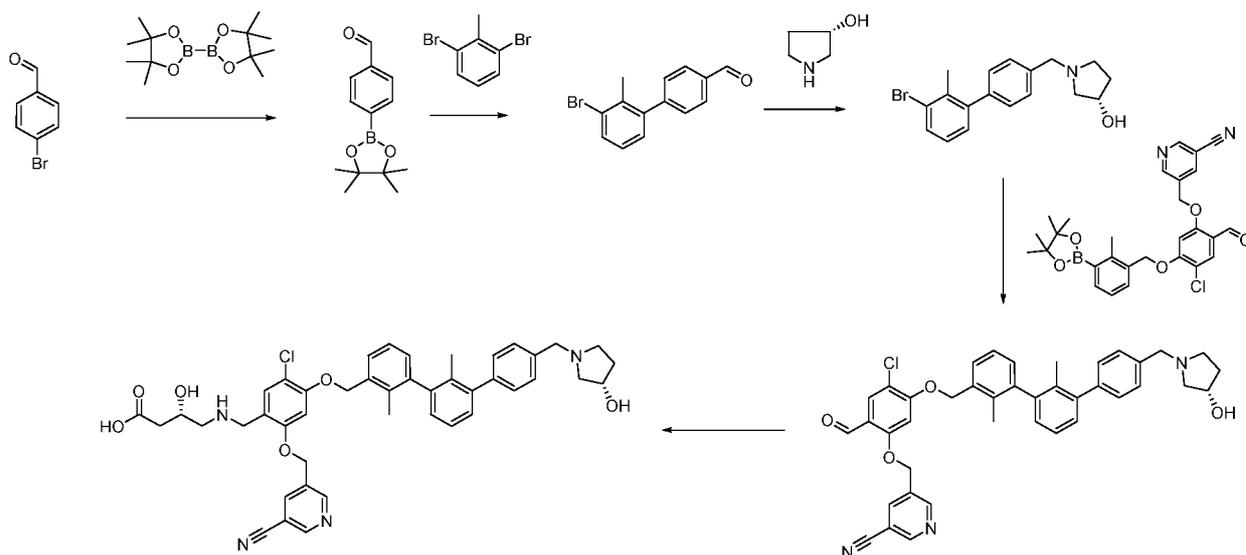
трет-бутил-(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)(2-гидроксиэтил)карбамата.

В круглодонной колбе растворяли трет-бутил-(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)(2-гидроксиэтил)карбамат (230,00 мг, 0,31 ммоль), 4-бромбензальдегид (56,50 мг, 0,31 ммоль), PdCl<sub>2</sub>dppf (9,00 мг, 0,013 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (198,00 мг, 0,6 ммоль) в 10,00 мл диоксана и 1,00 мл воды. Колбу вакуумировали и наполняли аргоном. Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Неочищенное вещество разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а неочищенный продукт в сухом виде загружали на силикагелевую колонку и элюировали, используя 0-100% EtOAc/Hex, с получением трет-бутил-(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4"-формил-2,2'-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)(2-гидроксиэтил)карбамата.

4-(((3"-((4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2',2"-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)амино)бутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.

В круглодонной колбе растворяли 4-(((3"-((4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2',2"-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)амино)бутановую кислоту в 5,00 мл ДХМ и добавляли к раствору 0,8 мл ТФК при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а неочищенный продукт растворяли в смеси ацетонитрил/вода и загружали на колонку Gilson, и очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации конечного соединения в виде бис-ТФК соли. [M+1] = 719,30. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (д, J = 13,9 Гц, 2H), 8,38 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,66 - 7,39 (м, 6H), 7,40 - 7,10 (м, 5H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,25 (д, J = 13,0 Гц, 4H), 3,83 - 3,70 (м, 2H), 3,20 - 3,07 (м, 4H), 2,48 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,04 - 1,98 (м, 2H), 1,87 (с, 3H).

**Пример 335: (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5

В круглодонной колбе растворяли 4-бромбензальдегид (2,0 г, 11,00 ммоль),  $B_2Pin_2$  (3,00 г, 12,00 ммоль),  $PdCl_2(dppf)$  (328,00 мг, 0,5 ммоль) и  $KOAc$  (3,2 г, 32,00 ммоль) в 100,00 мл диоксана. Колбу закрывали, затем вакуумировали и наполняли аргоном. Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение выходных дней при 100 °С. Неочищенный продукт фильтровали через целит и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный продукт загружали в сухом виде на силикагелевую колонку и элюировали, используя 0-30%EtOAc/Hex, с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида.

10

В круглодонной колбе растворяли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (2,5 г, 11,00 ммоль), 2,6-дибромтолуол (2,85 г, 11,00 ммоль),  $PdCl_2(dppf)$  (457,00 мг, 0,7 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (8,8 г, 27,00 ммоль) в 100,00 мл диоксана и 10,00 мл воды. Колбу закрывали, затем вакуумировали и наполняли аргоном. Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение ночи при 100 °С. Неочищенный продукт фильтровали через целит и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный продукт в сухом виде загружали на силикагелевую колонку и элюировали, используя 0-30%EtOAc/Hex, с получением 3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида.

20

(S)-1-((3'-Бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пирролидин-3-ол синтезировали с использованием общей методики E восстановительного аминирования.

25

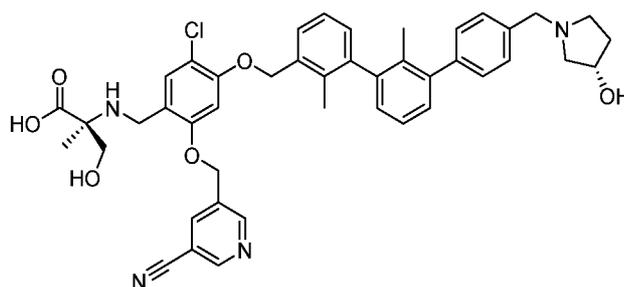
В круглодонной колбе растворяли (S)-1-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пирролидин-3-ол (445,00 мг, 1,10 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрил (600,00 мг, 1,10 ммоль),  $PdCl_2(dppf)$  (24,00 мг, 0,05 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (942,00 мг, 3,00 ммоль) в 10,00 мл

диоксана и 1,00 мл воды. Колбу закрывали, затем вакуумировали и наполняли аргоном. Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение шести часов при 100 °С. Неочищенный продукт фильтровали через целит и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный продукт в сухом виде загружали на силикагелевую колонку и элюировали, используя 80-  
5 100%EtOAc/Hex, с получением (S)-5-((4-хлор-2-формил-5-((4''-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрила.

(S)-4-((5-Хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.

10 [M+1] = 761,31. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (дд, J = 11,1, 2,1 Гц, 2H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (дд, J = 14,2, 7,0 Гц, 4H), 7,37 - 7,09 (м, 5H), 7,08 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,76 - 4,30 (м, 4H), 4,23 (с, 3H), 3,76 - 3,30 (м, 2H), 3,20 (дд, J = 12,7, 3,0 Гц, 1H), 2,97 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,65 (с, 0H), 2,51 (дд, J = 6,2, 1,2 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

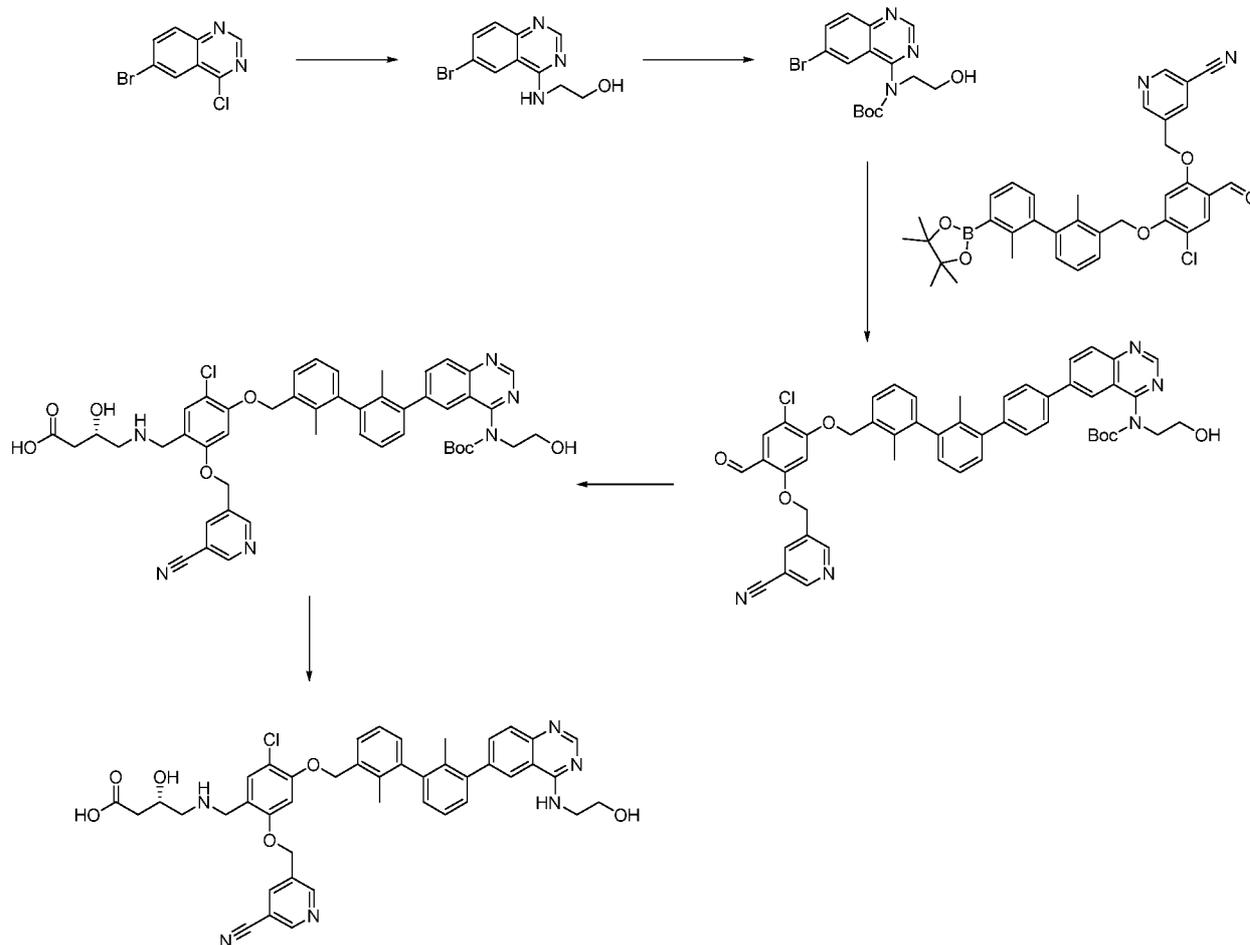
15 **Пример 336: (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезировали так же, как пример 335. [M+1] = 761,31.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,07 - 8,93 (м, 1H), 8,96 - 8,85 (м, 1H), 8,42 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63 - 7,56 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,49 - 7,45 (м, 3H), 7,35 - 7,19 (м, 3H), 7,13 (ддд, J = 11,3, 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,49 (дд, J = 45,7, 26,2 Гц, 3H), 4,28 (с, 2H), 4,01 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,77 - 3,42 (м, 2H), 3,40 - 3,32 (м, 2H), 2,65 (с, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

**Пример 337: (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-(4-((2-гидроксиэтил)амино)хиназолин-6-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5

В стеклянной пробирке растворяли 6-бром-4-хлорхиназолине (100 мг, 0,41 ммоль) в 3,00 мл этаноламина при комнатной температуре. Пробирку закрывали и перемешивали раствор при 110 °С в течение ночи. ЖХМС показала образование требуемого продукта. Неочищенный продукт забавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением 2-((6-бромхиназолин-4-ил)амино)этан-1-ола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10

В круглодонной колбе растворяли 2-((6-бромхиназолин-4-ил)амино)этан-1-ол (110,00 мг, 0,41 ммоль) в 5,00 мл ДХМ. К полученному раствору добавляли Вос-ангидрид (223,8 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (166,00 мг, 2,0 ммоль) при комнатной температуре. Колбу закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. ЖХМС показала превращение требуемого продукта. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-(6-бромхиназолин-4-ил)(2-гидроксиэтил)карбамата.

15

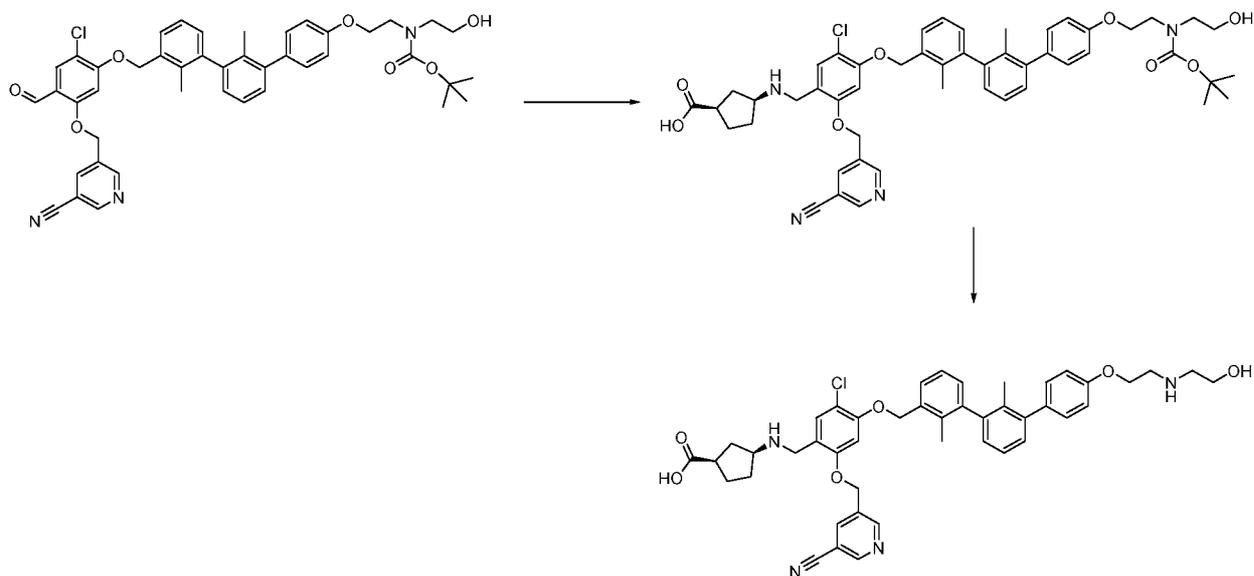
В круглодонной колбе растворяли трет-бутил-(6-бромхиназолин-4-ил)(2-гидроксиэтил)карбамат (80,00 мг, 0,22 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрил (80,00 мг, 0,13 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5,00 мг, 0,008 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (96,00 мг, 0,29 ммоль) в 10,00 мл диоксана и 1,00 мл воды. Колбу закрывали, затем вакуумировали и наполняли аргоном. Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение ночи при 100 °С. Неочищенную смесь фильтровали через целит и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный продукт в сухом виде загрузили на силикагелевую колонку и элюировали, используя 80-100%EtOAc/Hex, с получением (трет-бутил-(6-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2',2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)хиназолин-4-ил)(2-гидроксиэтил)карбамата.

(S)-4-((4-((3'-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино)хиназолин-6-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.

В круглодонной колбе растворяли (S)-4-((4-((3'-(4-((трет-бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино)хиназолин-6-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту растворяли в 5,00 мл ДХМ и добавляли к раствору 0,8 мл ТГФ при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и растворяли неочищенный продукт в смеси ацетонитрил/вода, и загрузили в систему Gilson и очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации конечного соединения в виде бис-ТФК соли. [M+1] = 773,29. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,00 - 8,88 (м, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,39 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 8,07 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 14,0 Гц, 2H), 7,41 - 7,14 (м, 5H), 7,08 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,29 - 4,15 (м, 3H), 3,97 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,86 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,23 - 3,09 (м, 1H), 3,03 - 2,91 (м, 1H), 2,56 - 2,46 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,94 (с, 3H).

**Пример 338: (1R,3S)-3-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)циклопентан-1-карбоновая кислота**



5

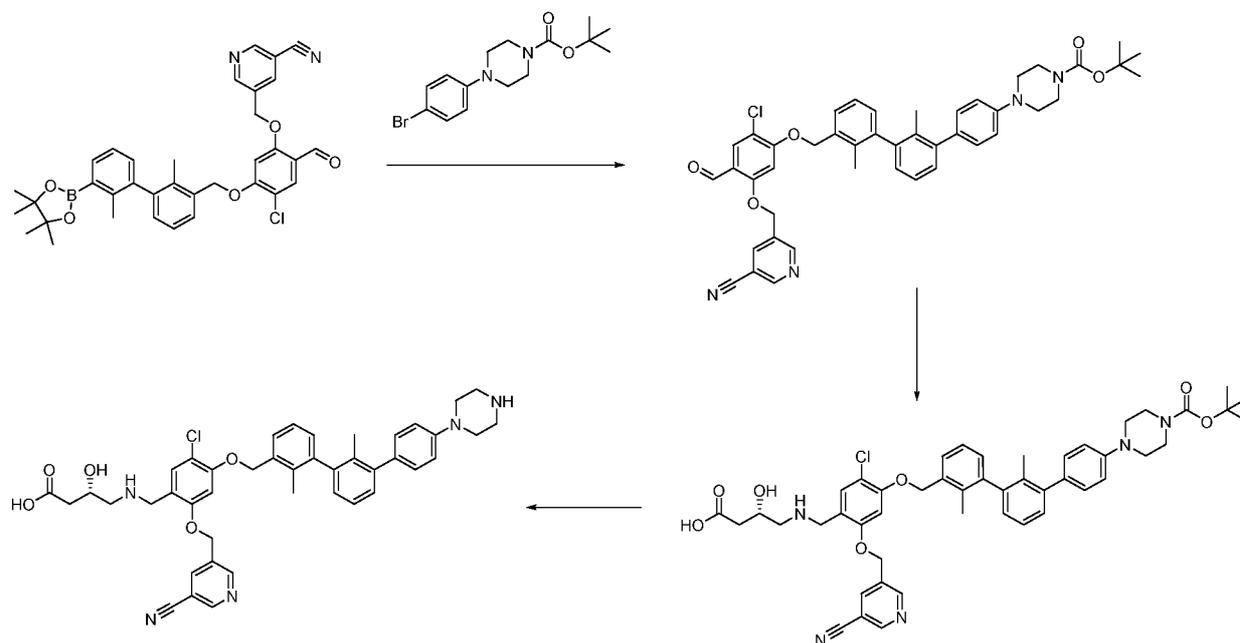
(1R,3S)-3-((4-((4''-(2-((трет-Бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)циклопентан-1-карбоновую кислоту синтезировали с использованием общей методики E восстановительного аминирования.

10 В круглодонной колбе растворяли (1R,3S)-3-((4-((4''-(2-((трет-бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)циклопентан-1-карбоновую кислоту в 5,00 мл ДХМ и добавляли к раствору 0,8 мл ТФК при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении

15 и растворяли неочищенный продукт в смеси ацетонитрил/вода, и загружали на систему Gilson, и очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФК соли. [M+1] = 775,33. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (дд, J = 12,8, 2,0 Гц, 2H), 8,37 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,21 (м, 4H), 7,16 (ддд, J = 17,9, 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,12 - 7,03 (м, 4H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,40 - 4,32 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,91 - 3,81 (м, 2H), 3,68 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 3,53 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,28 - 3,19 (м, 2H), 2,91 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 2,29 (дт, J = 14,8, 7,7 Гц, 1H), 2,14 (с, 4H), 2,02 - 1,84 (м, 6H), 1,72 (дк, J = 14,6, 7,7 Гц, 1H).

20

**Пример 339: (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(пиперазин-1-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5 В круглодонной колбе растворяли трет-бутил-4-(4-бромфенил)пиперазин-1-карбоксилат (69,00 мг, 0,20 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрил (117,00 мг, 0,19 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5,00 мг, 0,008 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125,00 мг, 0,38 ммоль) в 10,00 мл диоксана и 1,00 мл воды. Колбу закрывали, затем вакуумировали и наполняли аргоном. Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение ночи при 100 °С. Неочищенную смесь фильтровали через целит и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный продукт в сухом виде загружали на силикагелевую колонку и элюировали, используя 50-100% EtOAc/Hex, с получением трет-бутил-4-(3-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2',2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

15 (S)-4-((4-((4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики Е восстановительного аминирования.

В круглодонной колбе растворяли (S)-4-((4-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту в 5,00 мл ДХМ и добавляли к раствору 0,8 мл ТФК при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и растворяли неочищенный продукт в смеси ацетонитрил/вода, и загружали в систему Gilson, и очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода)



силикагеле (0 - 30% EtOAc/hex) с получением 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида.

Стадия 3: К 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегиду (2,35 г, 4,25 ммоль) в смеси ацетонитрила (10 мл) и хлороформа (10 мл) добавляли СМВГ (980 мг, 5 ммоль) при 0 °С. Затем по каплям добавляли 4 н. НСl в диоксане (1,17 мл) за 15 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Затем смесь обрабатывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), экстрагировали ДХМ (3 X 30 мл), промывали водой (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 - 15% EtOAc/hex) с получением 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида.

Стадия 4: К 6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегиду (954 мг, 1,62 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли CsF (986 мг, 6 ммоль). Смесь нагревали до 60 °С в течение 30 минут. Добавляли 5-(хлорметил)никотинитрил (371 мг, 2 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °С еще 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, и концентрировали в вакууме, экстрагировали ДХМ, промывали водой, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 - 70% EtOAc/hex) с получением 5-(((6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрила.

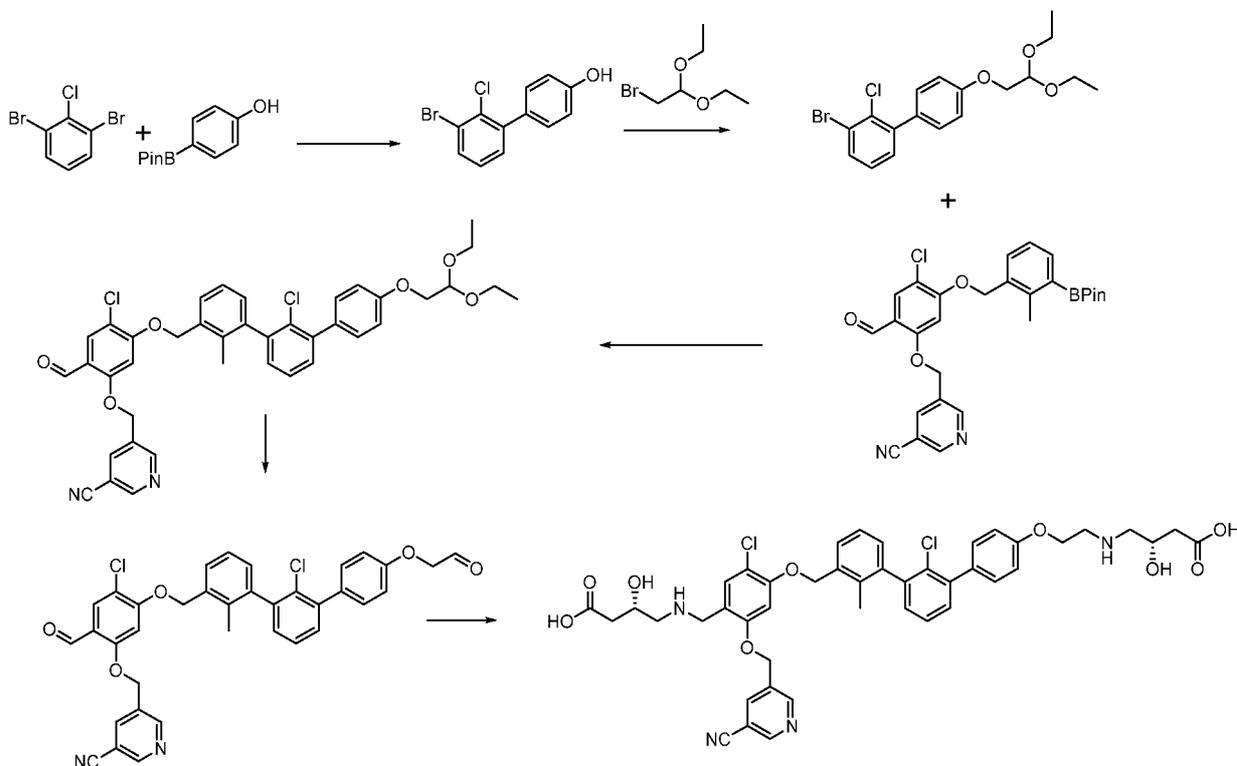
Стадия 5: К смеси 5-(((6-((3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрила (217 мг, 0,36 ммоль), 2-(триметилсилил)этил-(2-гидроксиэтил)(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)карбамата (243 мг, 0,54 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,018 ммоль) и карбоната натрия (152 мг, 1 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли смесь растворителей (2 мл диоксана и 0,2 мл воды) и нагревали до 90 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали в вакууме. Добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и воду. Водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением 2-(триметилсилил)этил-(2-((2',2''-дихлор-3''-(((3-хлор-6-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-5-формилпиридин-2-ил)окси)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)этил)(2-гидроксиэтил)карбамата.

Стадия 6: К 2-(триметилсилил)этил-(2-((2',2''-дихлор-3''-(((3-хлор-6-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-5-формилпиридин-2-ил)окси)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)этил)(2-гидроксиэтил)карбамату (300 мг, 0,35 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли CsF (215 мг, 1 ммоль). Смесь нагревали до 60 °С в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали водой, экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали водой,

сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), и концентрировали. Остаток напрямую использовали для следующей реакции.

Стадия 7: К смеси (S)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (115 мг, 0,96 ммоль) и 5-(((5-хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-3-формилпиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрила (85 мг, 0,12 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) добавляли DIPEA (125 мг, 168 мкл, 0,97 ммоль). Смесь нагревали до 60 °С в течение 15 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия и перемешивали смесь при 60 °С в течение 60 минут. Смесь разбавляли ацетонитрилом и водой, фильтровали и очищали с помощью готовой системы ВЭЖХ Gilson (30-85% В за 20 минут) с получением (S)-2-(((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,91 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,47 – 7,33 (м, 5H), 7,32 – 7,16 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 5,73 – 5,38 (м, 4H), 4,43 (м, 1H), 4,36 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,04 (м, 1H), 3,96 – 3,79 (м, 5H), 3,61 – 3,34 (м, 4H), 3,26 (м, 2H), 1,56 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  расч. для  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_7$ : 806,2; найдено: 808,0.

15 **Пример 341: (S)-4-(((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2'-хлор-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



Стадия 1: К смеси 1,3-дибром-2-хлорбензола (1,47 г, 5,45 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (800 мг, 3,64 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (297 мг, 0,36 ммоль) и карбоната калия (1,005 г, 7,27 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли смесь растворителей (12 мл и 3 мл воды) и нагревали до 85 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры

реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Органический слой отделяли, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 5% – 40%  $\text{EtOAc}$ - $\text{Hex}$ ) с получением 3'-бром-2'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ола.

Стадия 2: Порошкообразный карбонат калия (1250 мг, 9,05 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 3'-бром-2'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ола (1026 мг, 3,6 ммоль) и бромацетальдегид-диэтилацетала (1,13 мл, 7,24 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 95 °С в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры; затем к смеси добавляли воду и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Маслянистое вещество хроматографировали на диоксиде кремния (градиент 5-20 процентов  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением 3-бром-2-хлор-4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-1,1'-бифенила.

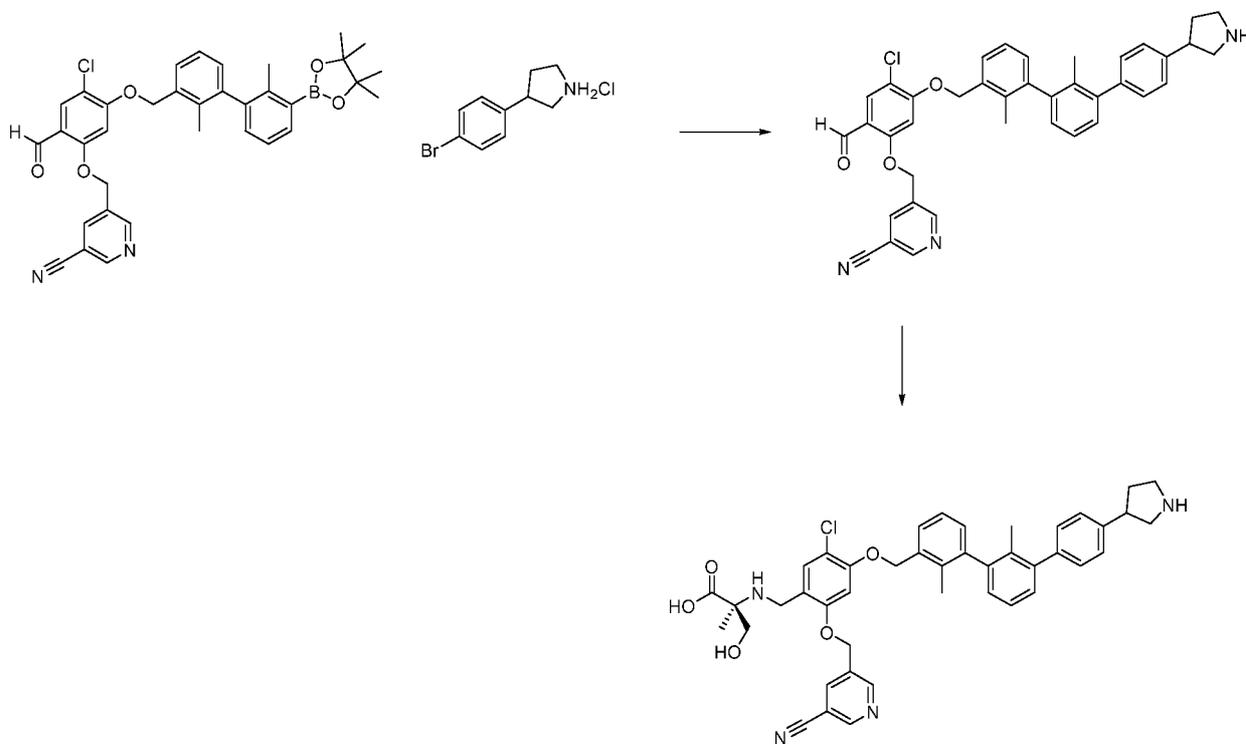
Стадия 3: К смеси 3-бром-2-хлор-4'-(2,2-диэтоксиэтокси)-1,1'-бифенила (285 мг, 0,71 ммоль), 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксид)метил)никотинитрила (370 мг, 0,71 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (103 мг, 0,089 ммоль) и бикарбоната натрия (197 мг, 1,42 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли смесь растворителей (8 мл ДМФА и 2 мл воды) и нагревали до 85 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и воду. Водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-70%  $\text{EtOAc}$  в гексанах, с получением 5-((4-хлор-5-((2'-хлор-4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила.

Стадия 4: 5-((4-Хлор-5-((2'-хлор-4''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрил (55 мг, 0,077 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), добавляли 0,2 мл (конц., водн.)  $\text{HCl}$  до получения прозрачного раствора. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Органический слой концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии.

Стадия 5: Мелкий порошок КОН (34 мг, 0,61 ммоль), (S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту (73 мг, 0,61 ммоль) растворяли в небольшой круглодонной колбе, добавляли этанол (3 мл), продували  $\text{N}_2$ , обрабатывали ультразвуком с получением прозрачного раствора. К полученному раствору одной порцией добавляли раствор 5-((4-хлор-5-((2'-хлор-2-метил-4''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила (49 мг, 0,061 ммоль) в ДХМ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси одной порцией добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (130 мг, 0,61 ммоль), затем 3 капли  $\text{AcOH}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (2-3 мл), добавляли 2 н. раствор  $\text{HCl}$  до ~ pH 4, концентрировали до небольшого объема, фильтровали, очищали с помощью готовой системы ВЭЖХ Gilson (30-90% В

за 20 минут) с получением (S)-4-((4''-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)-2'-хлор-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,93 (м, 2H), 8,36 (м, 1H), 7,53 – 7,45 (м, 2H), 7,45 – 7,38 (м, 3H), 7,36 (м, 1H), 7,31 – 7,19 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,13 – 7,05 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 5,33 (м, 4H), 4,35 (м, 3H), 4,29 – 4,15 (м, 3H), 3,61 – 3,49 (м, 2H), 3,41 – 3,31 (м, 1H), 3,24 – 3,07 (м, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,58 (д, 2H), 2,51 (м, 2H), 2,18 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>: 843,3; найдено: 843,2.

**Пример 342:** (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(R)-пирролидин-3-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота и (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(S)-пирролидин-3-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая



5-((4-Хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил (60 мг, 0,099 ммоль), 3-(4-бромфенил)пирролидина гидрохлорид (32 мг, 0,12 ммоль), карбонат калия (41 мг, 0,30 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (11 мг, 0,010 ммоль) объединяли в реакционном сосуде. Вводили диоксан (2,0 мл) и воду (0,40 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование боронатного исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно

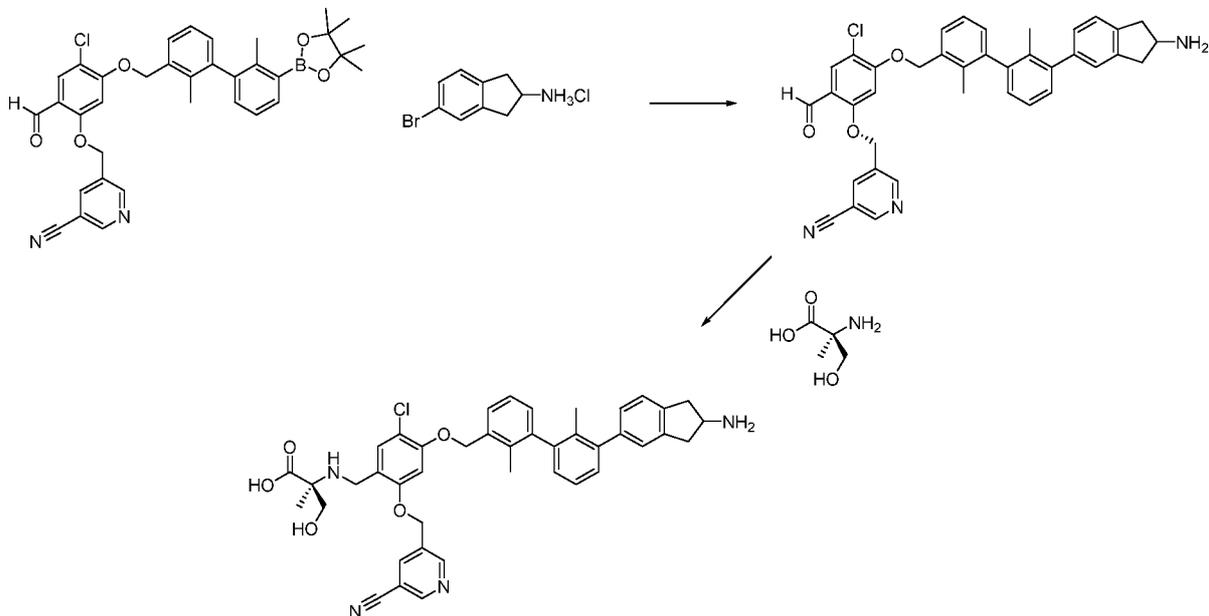
экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали in vacuo.

Требуемый продукт, 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(пирролидин-3-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксидиметил)никотинонитрил (62 мг, [M+1] = 628,97), использовали далее без дополнительной очистки.

Раствор 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(пирролидин-3-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксидиметил)никотинонитрила (25 мг, 0,040 ммоль) обрабатывали с использованием общей методики G восстановительного аминирования. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (10 – 90% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты) получали (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(R)-пирролидин-3-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту и (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(S)-пирролидин-3-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую в виде смеси эписмеров в форме бис-ТФК солей. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 731,30; найдено: 731,71. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,45 – 8,38 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 – 7,38 (м, 2H), 7,38 – 7,33 (м, 2H), 7,33 – 7,24 (м, 3H), 7,22 – 7,18 (м, 1H), 7,14 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 – 7,07 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,99 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,82 – 3,70 (м, 2H), 3,67 – 3,51 (м, 2H), 3,46 – 3,33 (м, 1H), 3,25 (т, J = 11,0 Гц, 1H), 3,04 (с, 1H), 2,57 – 2,41 (м, 1H), 2,23 – 2,15 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,51 (с, 3H).

**Пример 343:** (S)-2-((4-((3'-((R)-2-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота и (S)-2-((4-((3'-((S)-2-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота

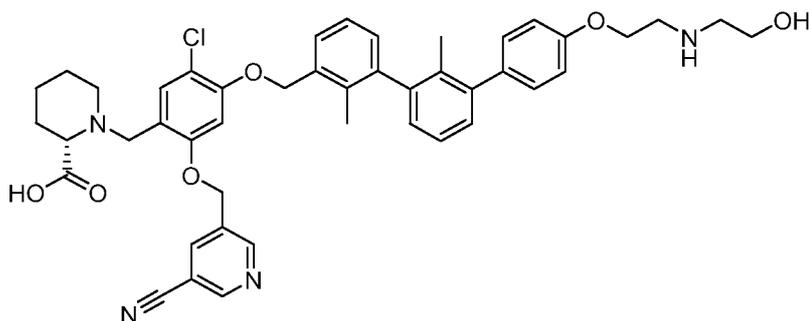
5



(S)-2-((4-((3'-((R)-2-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту и (S)-2-((4-((3'-((S)-2-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту получали в виде эпимерной смеси бис-ТФК солей, используя такую же последовательность, как в способе, использованном для получения примера 342, за исключением того, что использовали гидрохлорид 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-амина вместо гидрохлорида 3-(4-бромфенил)пирролидина, и промежуточное соединение очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (0 – 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) перед проведением восстановительного аминирования (с использованием общей методики G). ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 717,28; найдено: 717,78. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,06 - 8,96 (м, 2H), 8,87 (с, 2H), 8,48 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,50 - 7,44 (м, 1H), 7,37 - 7,24 (м, 4H), 7,16 (дт, J = 9,9, 7,3 Гц, 4H), 7,07 (дд, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,38 - 5,26 (м, 4H), 4,23 - 3,98 (м, 3H), 3,79 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 16,4 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,84 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

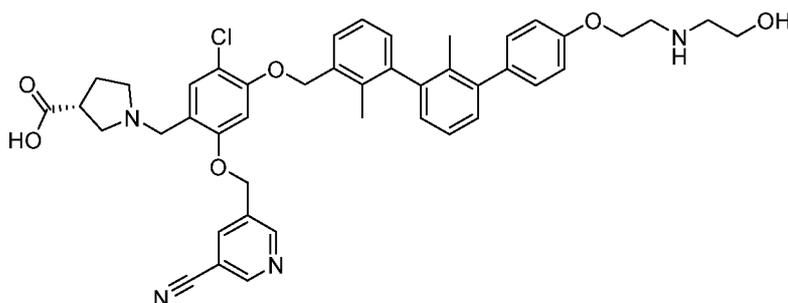
20

**Пример 344: (S)-1-(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновая кислота**



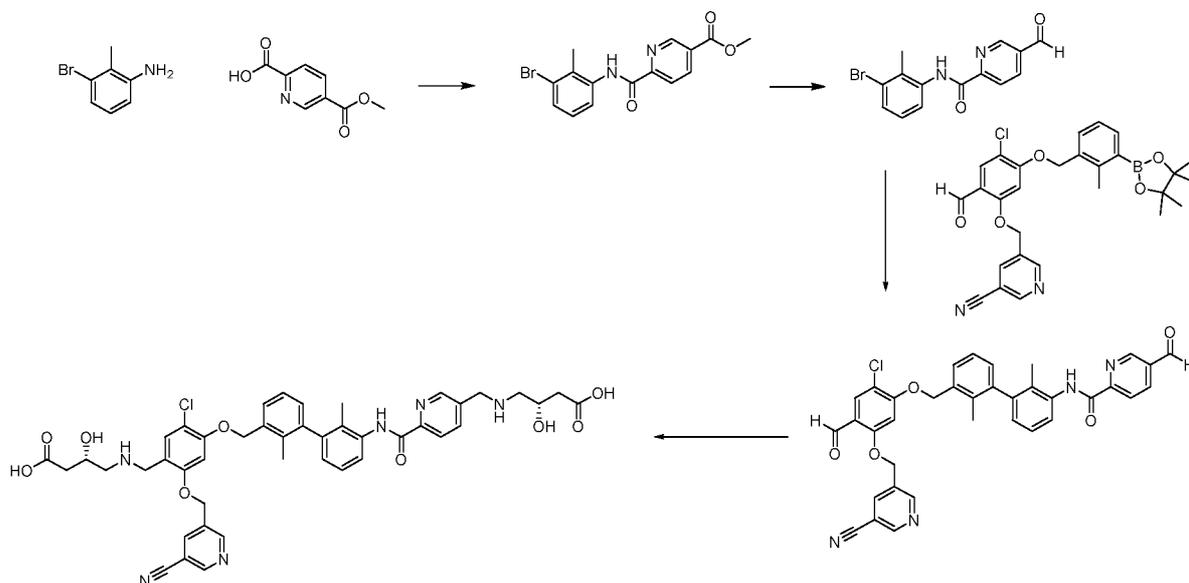
5            Указанное в заголовке соединение получали с использованием общей методики Н восстановительного аминирования с одной модификацией – в качестве единственного растворителя использовали ДМФА. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>45</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 775,33; найдено: 775,90. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (к, J = 1,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 4H), 7,21 - 7,12 (м, 2H), 7,11 - 7,05 (м, 4H), 5,35 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,51 - 4,40 (м, 1H), 4,35 (дд, J = 6,8, 3,3 Гц, 3H), 3,98 - 3,76 (м, 3H), 3,53 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,39 (с, 1H), 3,28 - 3,21 (м, 2H), 3,08 - 2,88 (м, 1H), 2,35 - 2,17 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,90 - 1,49 (м, 9H).

**Пример 345: (R)-1-(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)пирролидин-3-карбоновая кислота**



15            Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с с использованием общей методики G восстановительного аминирования. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 761,31; найдено: 761,68. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,34 - 7,23 (м, 4H), 7,17 (ддд, J = 15,3, 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,12 - 7,00 (м, 4H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,38 - 4,30 (м, 2H), 3,94 - 3,81 (м, 2H), 3,80-3,20 (м, 9H), 2,55-2,25 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

**Пример 346: (S)-4-(((6-((3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



5 Стадия 1: К раствору 5-(метоксикарбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,76 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (реагент НАТУ, 1,36 г, 3,59 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,44 мл, 8,28 ммоль). Через 10 минут к реакционной смеси добавляли 2-амино-6-бромтолуол (0,410 мл, 3,31 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи и затем

10 гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 10% водным раствором LiCl, сушили (over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюируя смесью 0 – 100% EtOAc/hex) с получением метил-6-((3-бром-2-метилфенил)карбамоил)никотината ([M+1] = 319,19, 351,20).

15 Стадия 2: К раствору метил-6-((3-бром-2-метилфенил)карбамоил)никотината (450 мг, 1,29 ммоль) в ТГФ (13 мл) добавляли 2 М боргидрид лития (1,61 мл), затем метанол (0,130 мл, 3,22 ммоль, примечание: во время добавления происходит выделение газа, поэтому необходима соответствующая вентиляция реакционного сосуда). Анализ ТСХ показал расходование

20 исходного вещества. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc, и перемешивали смесь в течение 10 минут. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали in vacuo. Полученный промежуточный спирт растворяли в дихлорметане (26 мл), охлаждали на ледяной бане, затем к реакционной смеси добавляли периодинан Десс-Мартина (820 мг, 1,93 ммоль).

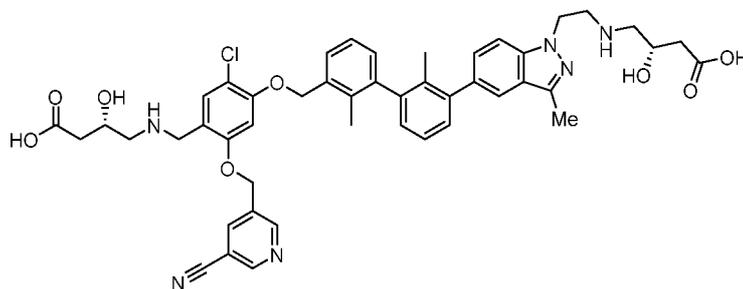
25 Реакционную смесь перемешивали на бане в течение 3 часов (оставляя смесь медленно нагреваться до комнатной температуры). Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование

промежуточного спирта и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили, добавляя 10% водный раствор тиосульфата натрия и EtOAc, и перемешивали смесь в течение 10 минут. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (0 – 100% EtOAc/hex) с получением N-(3-бром-2-метилфенил)-5-формилпиколинамида ([M+1] = 319,28, 321,24).

Стадия 3: N-(3-Бром-2-метилфенил)-5-формилпиколинамид (48 мг, 0,15 ммоль), 5-[[4-хлор-2-формил-5-[[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]феноксид]метил]пиридин-3-карбонитрил (60 мг, 0,12 ммоль), карбонат калия (56 мг, 0,41 ммоль) и предкатализатор XPhos Palladacycle (18 мг, 24 мкмоль) объединяли в реакционном сосуде. Вводили диоксан (1,0 мл) и воду (0,20 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 10 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование боронатного исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюируя смесью 0 – 100% EtOAc/hex) с получением N-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилпиколинамида ([M+1] = 631,41).

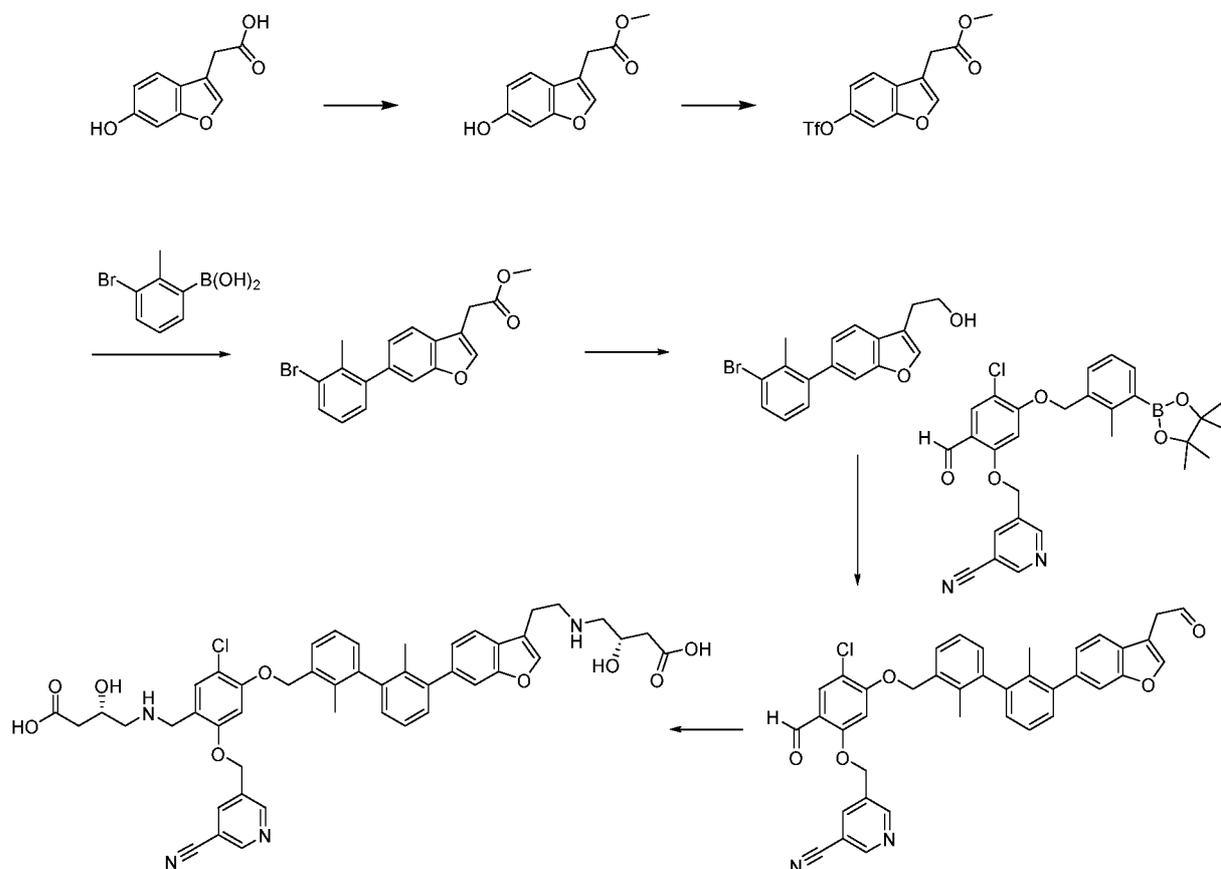
Стадия 4: (S)-4-(((6-((3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту (30 мг, 46%) получали в виде бис-ТФК соли восстановительным аминированием (с использованием общей методики G) N-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилпиколинамида (39 мг, 0,062 ммоль) и (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>: 837,30; найдено: 837,49. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,82 (дд, J = 2,2, 0,9 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,04 (дд, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,33 (дтд, J = 9,4, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 4,23 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 3,20 (дд, J = 12,8, 3,1 Гц, 1H), 3,11 (дд, J = 12,6, 9,9 Гц, 1H), 3,05 - 2,92 (м, 1H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (дд, J = 6,3, 0,9 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

**Пример 347: (S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)этил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



- 5 (S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-Карбоксит-2-гидроксипропил)амино)этил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксипропановую кислоту получали в виде бис-ТФК соли, используя такую же последовательность, как в способе, использованном для получения примера 209, исходя из 5-бром-3-метил-1H-индазола вместо 5-бром-1H-индазола. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*):
- 10 [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>47</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>: 861,34; найдено: 861,37. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,75 - 7,63 (м, 1H), 7,64 - 7,55 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49 - 7,37 (м, 2H), 7,37 - 7,21 (м, 3H), 7,21 - 7,15 (м, 1H), 7,11 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,78 - 4,59 (м, 2H), 4,31 (дтд, J = 9,6, 6,5, 3,2 Гц, 1H), 4,26 - 4,16 (м, 3H), 3,64 (тк, J = 12,9, 6,6, 5,8 Гц, 2H), 3,38 - 3,31 (м, 1H), 3,25 - 3,07 (м, 2H), 2,97 (дд, J =
- 15 12,8, 9,8 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (дд, J = 6,3, 1,1 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

**Пример 348: (S)-4-((4-((3'-(3-(2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этил)бензофуран-6-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5 Стадия 1: К раствору 2-(6-гидрокси-1-бензофуран-3-ил)уксусной кислоты (2,00 г, 10,4 ммоль) в метаноле (11,0 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование исходного вещества и образование аминного продукта ( $[M+1] = 207,09$ ). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем осторожно гасили, добавляя 1 н.

10 NaOH (до pH ~ 6-7), и экстрагировали EtOAc (3 х). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo* с получением метил-2-(6-гидроксибензофуран-3-ил)ацетата (2,15 г, колич.), который сразу использовали на следующей стадии.

15 Стадия 2: К раствору метил-2-(6-гидроксибензофуран-3-ил)ацетата (2,15 г, 10,4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (4,53 мл, 26,0 ммоль) в дихлорметане (25 мл), охлажденному на ледяной бане, медленно добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,01 мл, 12,0 ммоль) в виде непрерывного потока по стенке реакционного сосуда. Реакционную смесь выдерживали на бане в течение 1 часа и затем гасили, добавляя насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои

20 объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (элюируя

смесью 0 – 50% EtOAc/hex) с получением требуемого продукта, метил-2-(6-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-3-ил)ацетата ( $[M+1] = 339,50$ ).

Стадия 3: Метил-2-(6-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-3-ил)ацетат (500 мг, 1,48 ммоль), 2 (3-бром-2-метилфенил)бороновую кислоту (3,18 г, 1,48 ммоль), карбонат калия (613 мг, 4,44 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (128 мг, 0,111 ммоль) объединяли в реакционном сосуде. Добавляли диоксан (10,0 мл) и воду (2,00 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 5 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование исходных веществ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (0 – 100% EtOAc/hex) с получением метил-2-(6-(3-бром-2-метилфенил)бензофуран-3-ил)ацетата.

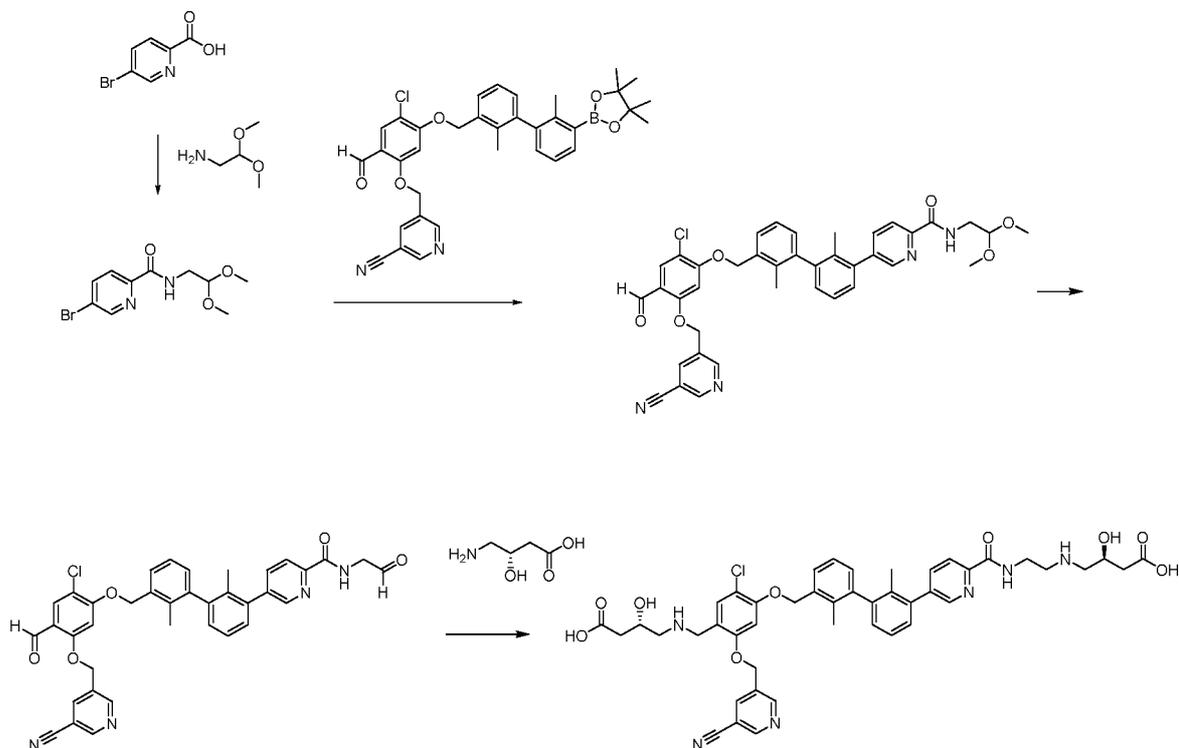
Стадия 4: К раствору метил-2-(6-(3-бром-2-метилфенил)бензофуран-3-ил)ацетата (350 мг, 0,974 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) и дихлорметане (10,0 мл) добавляли 2 М боргидрид лития (1,46 мл), затем метанол (0,118 мл, 2,92 ммоль, примечание: во время добавления происходит выделение газа, поэтому необходима соответствующая вентиляция реакционного сосуда). Анализ ТСХ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и EtOAc, и перемешивали смесь в течение 10 минут. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo* с получением требуемого продукта, 2-(6-(3-бром-2-метилфенил)бензофуран-3-ил)этанола, который сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 5: 2-(6-(3-бром-2-метилфенил)бензофуран-3-ил)этанол (58 мг, 0,17 ммоль), 5-[[4-хлор-2-формил-5-[[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]феноксид]метил]пиридин-3-карбонитрил (60 мг, 0,12 ммоль), карбонат калия (56 мг, 0,41 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (21 мг, 0,017 ммоль) объединяли в реакционном сосуде. Добавляли диоксан (0,80 мл) и воду (0,20 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 5 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование исходных веществ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь (110 мг неочищенной смеси,  $[M+1] = 643,35$ ) растворяли в дихлорметане (2,0 мл) и охлаждали на ледяной бане. К реакционной смеси добавляли периодинан Десс-Мартина (59 мг, 0,14 ммоль) и

перемешивали смесь в течение ночи, нагревая до комнатной температуры. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили, добавляя 10% водный раствор тиосульфата натрия и EtOAc, и перемешивали смесь в течение 10 минут. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (0 – 100% EtOAc/hex) с получением 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(3-(2-оксоэтил)бензофуран-6-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила ([M+1] = 641,39).

Стадия 6: (S)-4-((4-((3'-(3-(2-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)этил)бензофуран-6-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту получали в виде бис-ТФК соли восстановительным аминированием (с использованием общей методики G) 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(3-(2-оксоэтил)бензофуран-6-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила и (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>: 847,31; найдено: 847,37. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,42 - 8,31 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49 - 7,42 (м, 2H), 7,36 - 7,23 (м, 4H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 7,11 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,41 - 4,22 (м, 1H), 4,22 (д, J = 12,9 Гц, 3H), 3,51 - 3,38 (м, 3H), 3,24 - 3,05 (м, 6H), 3,03 - 2,93 (м, 1H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (дд, J = 6,3, 1,2 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

**Пример 349: (S)-4-((4-((4'-((2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этил)карбамоил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5 Стадия 1: К раствору 5-бром-пиридин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,95 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (реагент HATU, 2,35 г, 6,19 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,73 мл, 9,90 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) добавляли 2,2-диметоксиэтиламин (0,810 мл, 7,43 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и

10 EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 10% водным раствором LiCl, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюируя смесь 0 - 100% EtOAc/hex) с получением 5-бром-N-(2,2-диметоксиэтил)пиколинамида.

15 Стадия 2: 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил (100 мг, 0,16 ммоль), 4-бром-N-(2,2-диметоксиэтил)бензамид (57 мг, 0,20 ммоль), карбонат калия (68 мг, 0,49 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (9,5 мг, 8,0 мкмоль) объединяли в реакционном сосуде. Вводили диоксан (2,0 мл) и воду (0,40 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 3

20 часов. Анализ ТСХ/ЖХМС показал расходование боронатного исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным

солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (элюируя смесью 0 – 100%  $\text{EtOAc}/\text{hex}$ ) с получением 5-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(2,2-диметоксиэтил)пиколинамида ( $[\text{M}+1] = 691,22$ ).

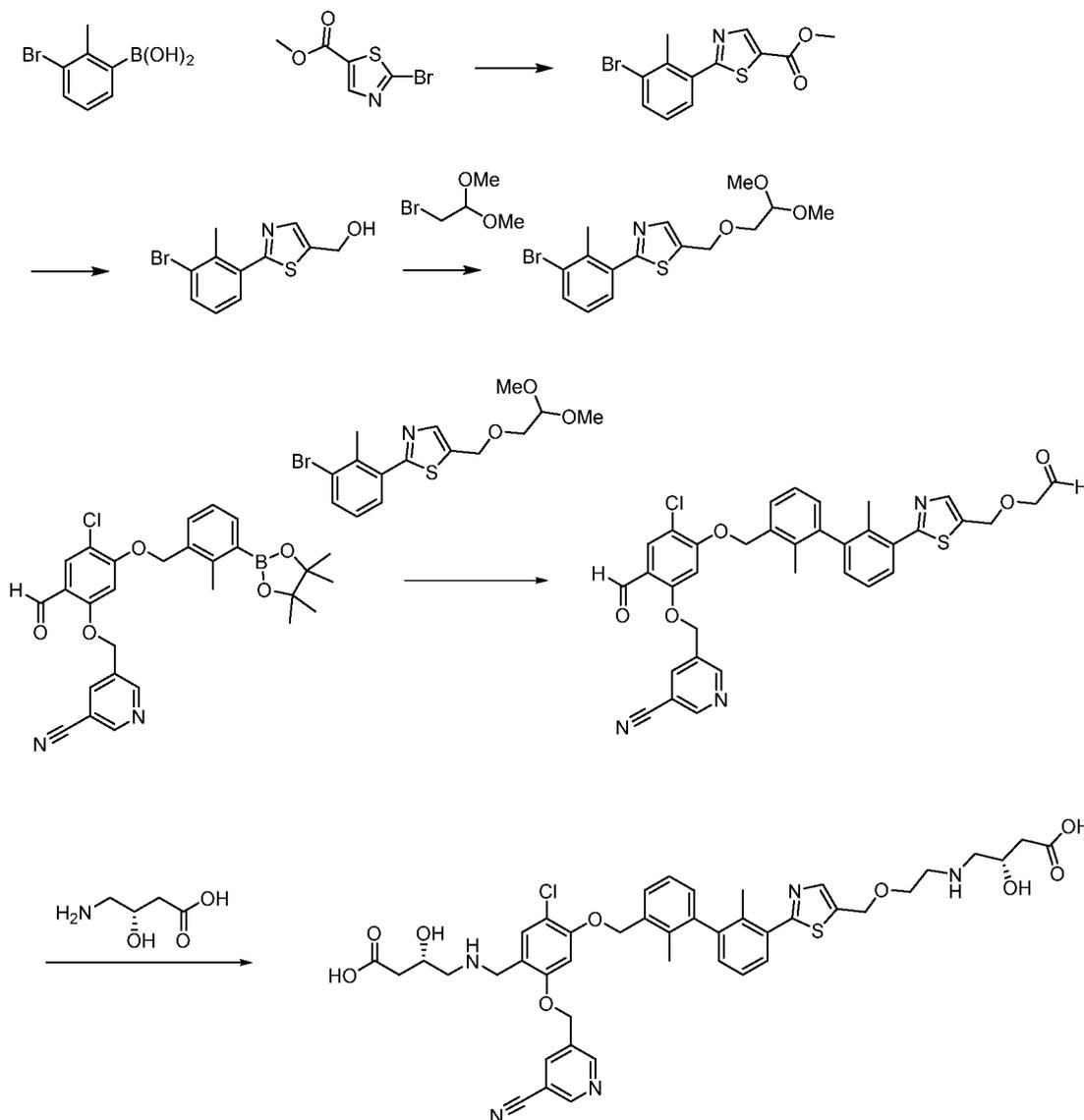
5 Стадия 3: К раствору 5-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(2,2-диметоксиэтил)пиколинамида (60 мг, 0,087 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли (0,50 мл) 4 н. раствора  $\text{HCl}$ , затем 20 капель концентрированной  $\text{HCl}$ . Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ ЖХМС показал образование требуемого продукта. Реакционную смесь выливали в смесь насыщенного солевого раствора и  $\text{EtOAc}$ . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. 5-(3'-((2-Хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(2-оксоэтил)пиколинамид ( $[\text{M}+1] = 645,42$ ) сразу использовали на следующей стадии.

15 Стадия 4: ((S)-4-((4-((4"-((2-((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)этил)карбамоил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксипропановую кислоту (13 мг, 16%) получали в виде бис-ТФК соли восстановительным аминированием (с использованием общей методики G) 5-(3'-((2-Хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(2-оксоэтил)пиколинамида и (S)-4-амино-3-гидроксипропановой кислоты. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*):

20  $[\text{M}+\text{H}]^+$  расч. для  $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{ClN}_6\text{O}_9$ : 851,32; найдено: 851,41. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,66 (дд, J = 2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 7,6, 4,2 Гц, 2H), 7,24 - 7,17 (м, 1H), 7,20 - 7,13 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,38 (с, 2H),

25 5,31 (с, 2H), 4,39 - 4,13 (м, 4H), 3,79 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,20 (дд, J = 12,7, 3,1 Гц, 1H), 3,10 (дд, J = 12,5, 9,7 Гц, 1H), 3,03 - 2,91 (м, 1H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,53 - 2,48 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

**Пример 350: (S)-4-((4-((3'-(5-((2-(((S)-3-карбокси-2-  
 гидроксипропил)амино)этокси)метил)тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-  
 ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая  
 кислота**



5

Стадия 1: (3-бром-2-метилфенил)бороновую кислоту (350 мг, 1,63 ммоль), метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (470 мг, 2,12 ммоль), карбонат калия (788 мг, 5,70 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (113 мг, 98,0 мкмоль) объединяли в реакционном сосуде. Добавляли диоксан (12,0 мл) и воду (3,00 мл) и продували полученную суспензию аргоном (из баллона с аргоном) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюируя смесью 0 – 100% EtOAc/hex) с получением метил-2-(3-бром-2-метилфенил)тиазол-5-карбоксилата.

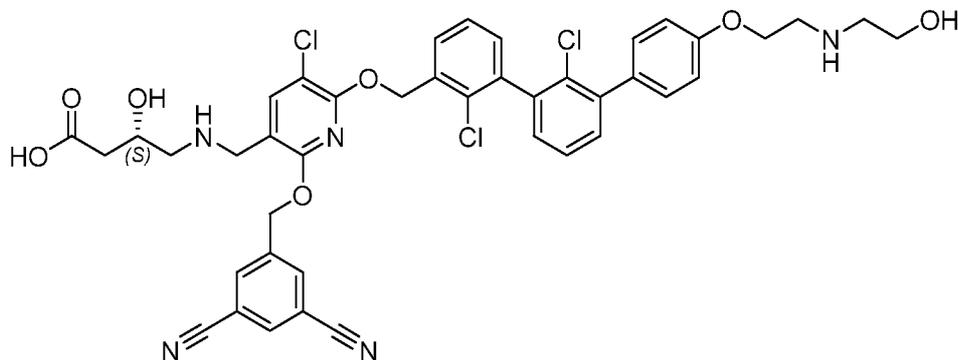
15

Стадия 2: К раствору метил-2-(3-бром-2-метилфенил)тиазол-5-карбоксилата (250 мг, 0,801 ммоль) в ТГФ (7,00 мл) добавляли 2 М боргидрид лития (1,20 мл), затем метанол (0,097 мл, 2,40 ммоль, примечание: во время добавления происходит выделение газа, поэтому необходима соответствующая вентиляция реакционного сосуда). Анализ ТСХ показал расходование  
5 исходного вещества. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ , и перемешивали смесь в течение 10 минут. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo* с получением 2-(3-бром-2-метилфенил)тиазол-5-ил)метанола ( $[\text{M}+1] = 284,35, 286,22$ ).

10 Стадия 3: К раствору 2-(3-бром-2-метилфенил)тиазол-5-ил)метанола (100 мг, 0,35 ммоль) в ДМФА (2,0 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли гидрид натрия (60% мас., 16 мг, 0,42 ммоль), затем бромацетальдегид-диметилацеталь (0,21 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться на бане в течение ночи (при медленном нагревании до комнатной температуры). Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{EtOAc}$ .  
15 Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (элюируя смесью 0 – 100%  $\text{EtOAc}/\text{hex}$ ) с получением 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-((2,2-  
диметоксиэтокси)метил)тиазола ( $[\text{M}+1] = 372,48, 374,23$ ).

20 Стадия 4: (S)-4-((4-((3'-5-((2-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)этокси)метил)тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту получали в виде бис-ТФК соли, используя такую же последовательность, как в способе, использованном для  
25 получения примера 209, исходя из 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-((2,2-диметоксиэтокси)метил)тиазола вместо 5-(3-бром-2-метилфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1H-индазола. ЖХМС-ИЭР<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  расч. для  $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{S}$ : 844,28; найдено: 844,14. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,96 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,38 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,58 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,45 (м, 2H), 7,38 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 2H), 7,14 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,33 – 4,09 (м, 3H), 3,83 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,28 –  
30 3,15 (м, 3H), 3,09 – 2,92 (м, 2H), 2,54 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,52 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,16 – 2,07 (м, 6H).

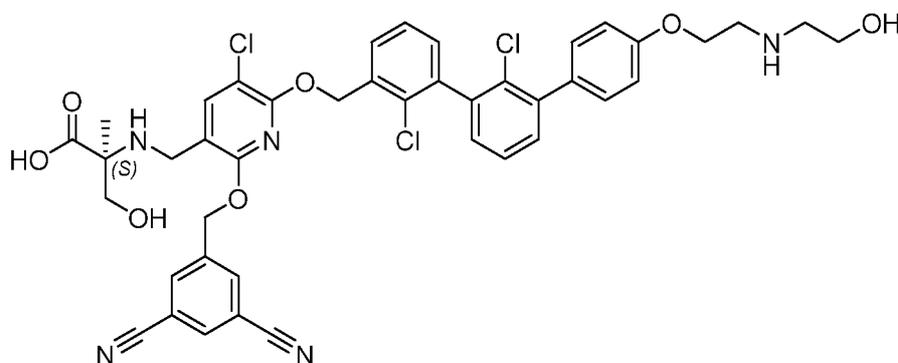
**Пример 351: (S)-4-(((5-хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этоксид)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 833,01$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,15 - 8,07 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 7,48 - 7,36 (м, 5H), 7,27 (ддд, J = 23,0, 7,4, 1,9 Гц, 2H), 7,14 - 7,06 (м, 2H), 5,63 - 5,49 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 4,88 (с, 5H), 4,40 - 4,33 (м, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,90 - 3,82 (м, 2H), 3,58 - 3,50 (м, 2H), 3,30 - 3,21 (м, 3H), 3,04 (дд, J = 12,8, 9,8 Гц, 1H), 2,55 (д, J = 6,4 Гц, 2H).

10

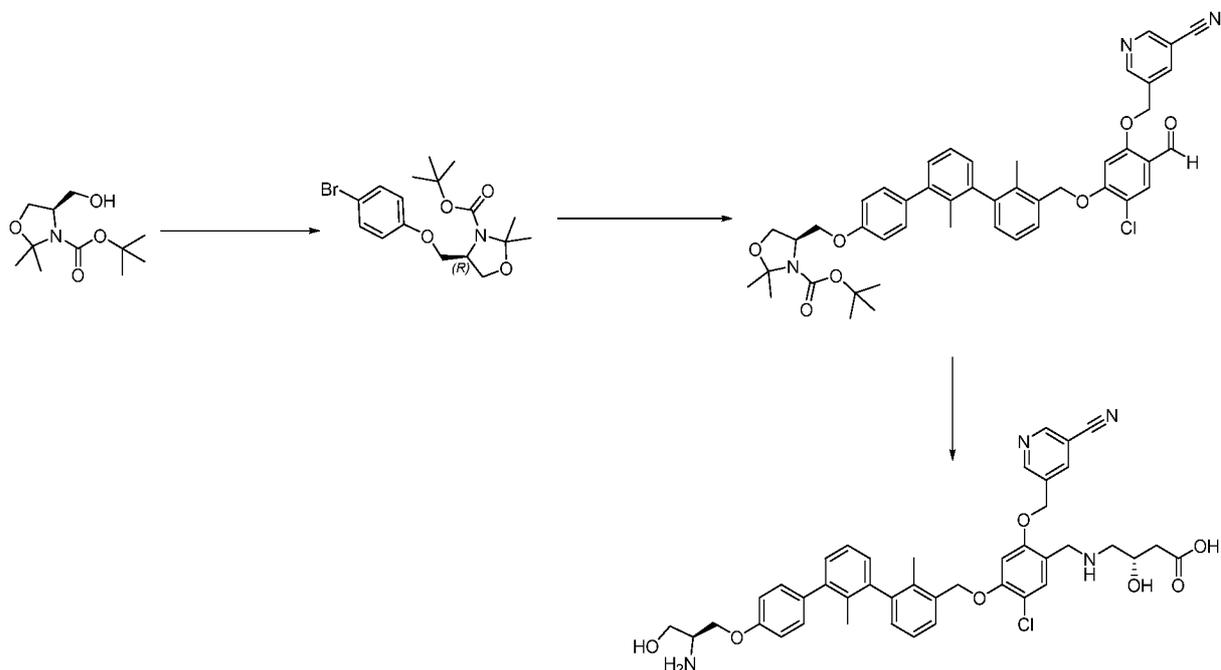
**Пример 352: (S)-2-(((5-хлор-6-((2,2'-дихлор-4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этоксид)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((3,5-дицианобензил)окси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



15            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 833,01$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,10 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 3H), 7,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,31 (м, 6H), 7,24 (ддд, J = 17,7, 7,3, 1,8 Гц, 2H), 7,13 - 7,06 (м, 2H), 6,64 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,54 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 5,47 (с, 3H), 4,40 - 4,32 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,05 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,89 - 3,79 (м, 3H), 3,54 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30 - 3,22 (м, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,30 (д, J = 16,3 Гц, 2H).

20

**Пример 353: (S)-4-((4-((4''-((S)-2-амино-3-гидроксипропокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5 К раствору трет-бутилового эфира (R)-4-гидроксиметил-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоновой кислоты (0,66 г, 2,86 ммоль) и ДМФА добавляли NaH (14 мг, 2 экв.). Через 5 минут добавляли 1-бром-4-фторбензол, 99% (0,31 мл, 2,86 ммоль). Затем смесь нагревали до 80 °С. Через 16 часов колбу охлаждали и добавляли в нее воду, и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и

10 концентрировали при пониженном давлении. Колоночную флэш-хроматографию проводили, используя систему гексаны – EtOAc, с выделением трет-бутил-(R)-4-((4-бромфенокси)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилата. [M+1] = 387,3.

Трет-бутил-(R)-4-((3''-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат получали аналогично промежуточному соединению 23. [M+1] = 789,40.

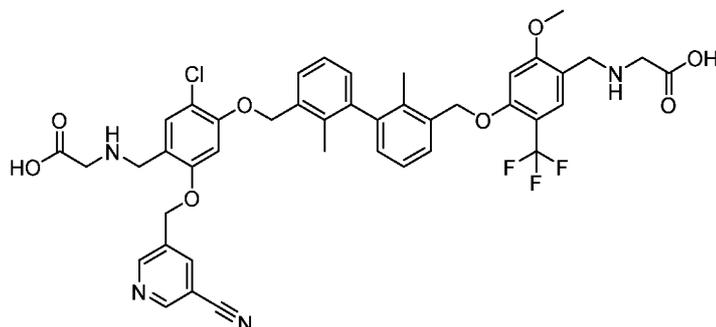
15

(S)-4-((4-((4''-((S)-2-Амино-3-гидроксипропокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования,

20 после чего из смеси выделяли продукт (EtOAc и вода, экстрагировали, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении) с последующей обработкой ТФК и ДХМ. [M+1] = 751,01. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (дд, J = 11,3, 2,0 Гц, 2H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 24,9 Гц, 2H), 7,33 - 7,22 (м, 4H), 7,22 - 7,11 (м, 2H), 7,12 - 7,04 (м, 3H), 5,34 (д, J = 25,9 Гц, 4H), 4,88 - 4,79 (м, 1H), 4,30 (дд, J = 10,4, 4,0 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,25 - 4,17 (м,

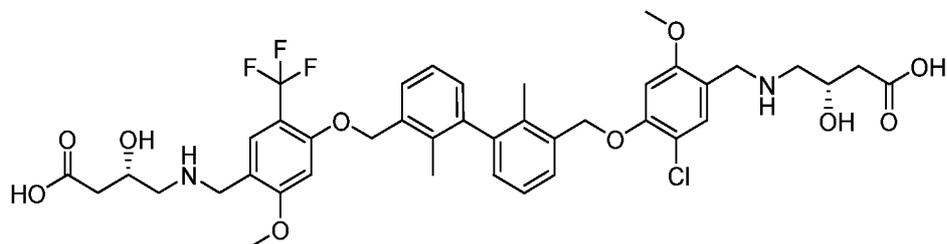


**Пример 356: (4-((3'-((4-(((карбоксиметил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метокси-5-(трифторметил)бензил)глицин**



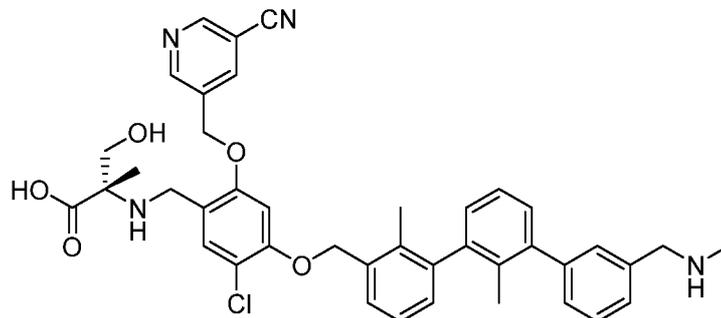
- 5 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 833,27$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,95 (дд,  $J = 16,9, 2,0$  Гц, 2H), 8,40 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,55 – 7,44 (м, 3H), 7,28 (к,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,13 (ддд,  $J = 7,7, 4,7, 1,3$  Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,41 – 5,30 (м, 5H), 4,27 (д,  $J = 5,7$  Гц, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,87 (д,  $J = 0,7$  Гц, 3H), 2,07 (д,  $J = 9,6$  Гц, 5H).

- 10 **Пример 357: (S)-4-((4-((3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-метоксифенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-метокси-5-(трифторметил)бензил)амино)-3-гидоксибутановая кислота**



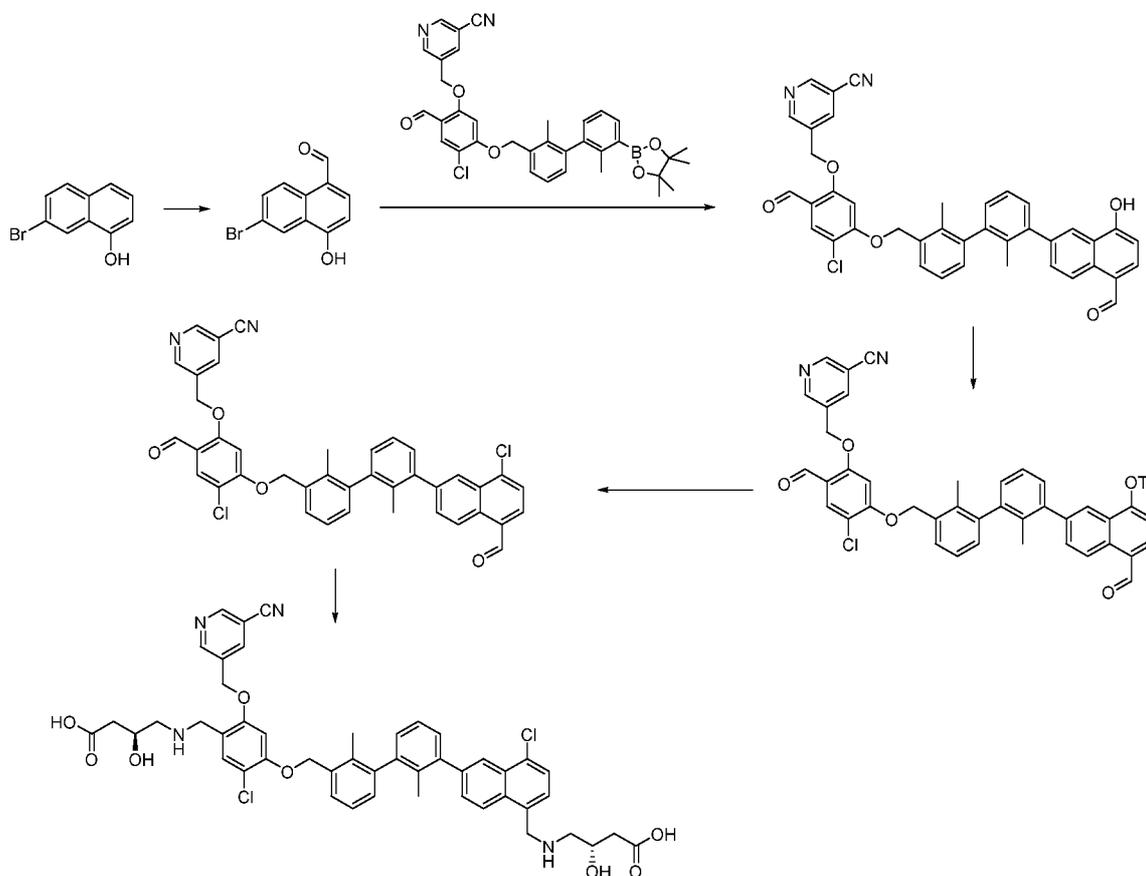
- 15 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 819,18$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,51 (дт,  $J = 7,7, 1,7$  Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,29 (тд,  $J = 7,7, 2,2$  Гц, 1H), 7,12 (ддд,  $J = 7,7, 2,7, 1,4$  Гц, 1H), 7,02 (с, 2H), 5,40 – 5,27 (м, 3H), 4,29 (тдд,  $J = 9,5, 6,4, 4,2$  Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,19 (ддд,  $J = 12,7, 8,3, 3,1$  Гц, 2H), 2,98 (ддд,  $J = 12,8, 9,8, 8,7$  Гц, 2H), 2,54 (дд,  $J = 6,3, 3,3$  Гц, 3H), 2,20 – 2,03 (м, 3H).

**Пример 358: (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-3''-((метиламино)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



5 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 705,4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,42 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,59 - 7,51 (м, 2H), 7,51 - 7,38 (м, 4H), 7,34 - 7,22 (м, 3H), 7,17 - 7,06 (м, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,01 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,81 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

10 **Пример 359: (S)-4-(((6-(3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-хлорнафталин-1-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



В колбу загружали  $\text{TiCl}_4$  (1 М в ДХМ, 15,8 мл, 15,8 ммоль) и ДХМ (12 мл). Добавляли дихлорметил-метиловый эфир (1,27 мл, 14,4 ммоль) и охлаждали смесь до 0 °С. Затем по каплям добавляли раствор 7-бромнафталин-1-ола (1,6 г, 7,2 ммоль) в ДХМ (10 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 3 часа, после чего ТСХ показала полное расходование  
5 исходного вещества. Смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и осторожно добавляли 2 н.  $\text{HCl}$  (100 мл). Двухфазную смесь фильтровали для удаления солей титана и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали ДХМ (3 X 100 мл), и сушили объединенные органические слои ( $\text{MgSO}_4$ ), и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 0-100%  $\text{EtOAc/hex}$ ) с получением 6-бром-4-гидрокси-1-нафталальдегида.

10 В колбу загружали 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил (70 мг, 0,115 ммоль), 6-бром-4-гидрокси-1-нафталальдегид (35 мг, 0,138 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (61 мг, 0,58 ммоль), Pd XPhos G2 (4 мг, 0,06 ммоль), диоксан (2 мл) и воду (0,2 мл). Колбу 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном, затем нагревали до 90 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали  
15 до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 0-100%  $\text{EtOAc/hex}$ ) с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(5-формил-8-гидрокси-нафталин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрила.

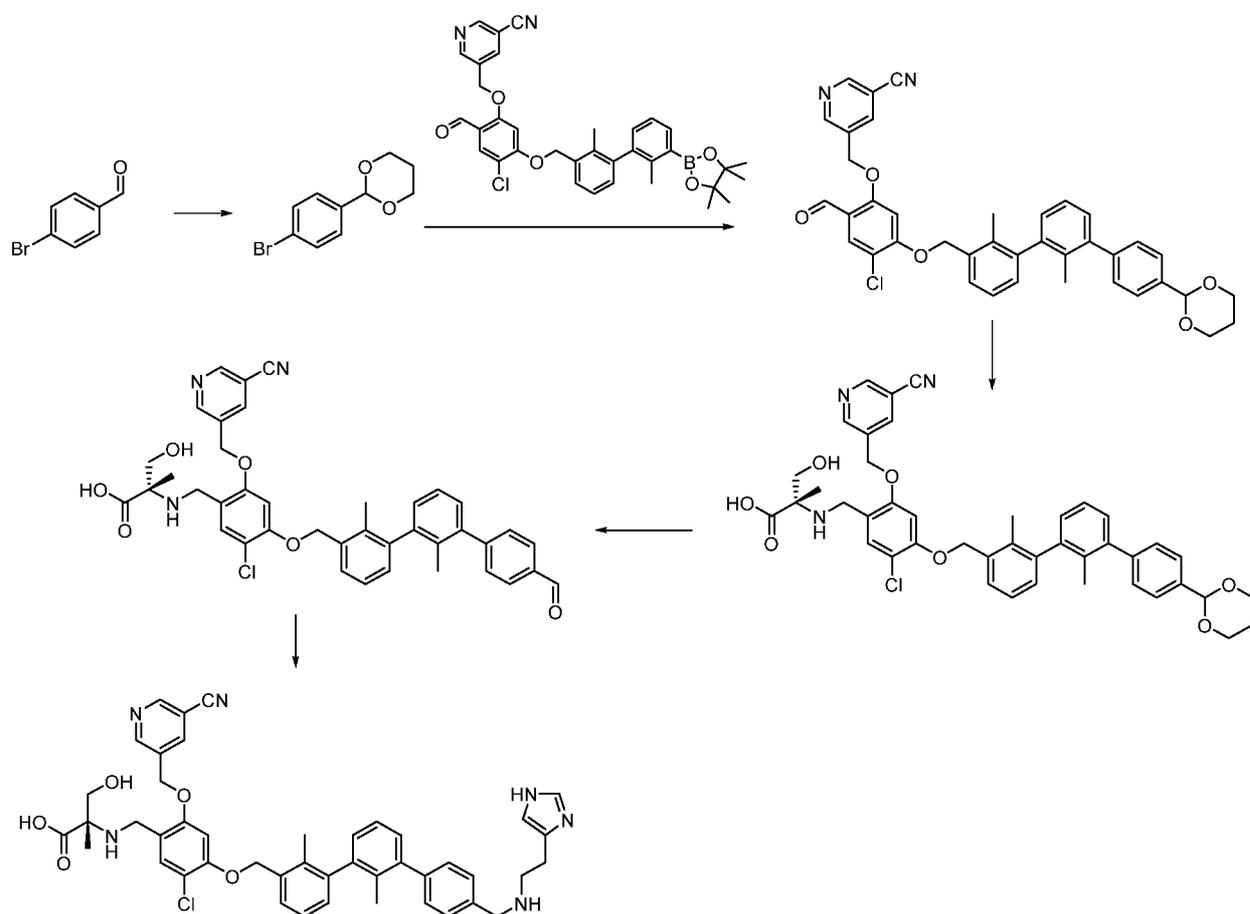
К раствору 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(5-формил-8-гидрокси-нафталин-2-ил)-2,2'-диметил-  
20 [1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрила (60 мг, 0,092 ммоль) и пиридина (0,02 мл, 0,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,02 мл, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем выливали в воду (10 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (4 X 10 мл), и объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), концентрировали и очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 0-90%  $\text{EtOAc/hex}$ ) с получением  
25 7-(3'-((2-хлор-5-((5-циано-пиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-формилнафталин-1-ил трифторметансульфоната.

В пробирку загружали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1 мг, 0,001 ммоль),  $\text{tBuBrettPhos}$  (2 мг, 0,005 ммоль) и диоксан (1 мл). Смесь 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном, затем нагревали до 120 °С в течение 5 минут. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры.

30 В отдельную колбу загружали  $\text{KCl}$  (6 мг, 0,07 ммоль),  $\text{KF}$  (1 мг, 0,02 ммоль), 7-(3'-((2-хлор-5-((5-циано-пиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-формилнафталин-1-ил трифторметансульфонат (30 мг, 0,038 ммоль) и диоксан (2 мл). Смесь 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном, и затем добавляли раствор катализатора. Полученный раствор перемешивали при 100 °С в течение 16 часов, затем концентрировали и очищали  
35 колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 0-75%  $\text{EtOAc/hex}$ ) с получением 5-((4-хлор-5-((3'-(8-хлор-5-формилнафталин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила.

(S)-4-(((6-(3'-((4-(((S)-3-Карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-хлорнафталин-1-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 877,3$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,34 - 8,25 (м, 2H), 7,81 - 7,73 (м, 2H), 7,68 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,33 (м, 2H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,16 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,41 (дтд, J = 9,4, 6,2, 3,0 Гц, 1H), 4,28 - 4,19 (м, 3H), 3,39 (дд, J = 12,8, 3,1 Гц, 1H), 3,22 - 3,15 (м, 2H), 2,97 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,58 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,51 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

10 **Пример 360: (S)-2-(((4-((4''-(((2-(1H-имидазол-4-ил)этил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



15 В колбу, оснащенную насадкой Дина-Старка, загружали 4-бромбензальдегид (2,73 г, 14,8 ммоль), толуолсульфоновую кислоту (381 мг, 2 ммоль), 1,3-пропандиол (21,4 мл) и толуол (25 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 часов, затем оставляли остывать до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ . Органический слой сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали, и очищали остаток

колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/hex) с получением 2-(4-бромфенил)-1,3-диоксана.

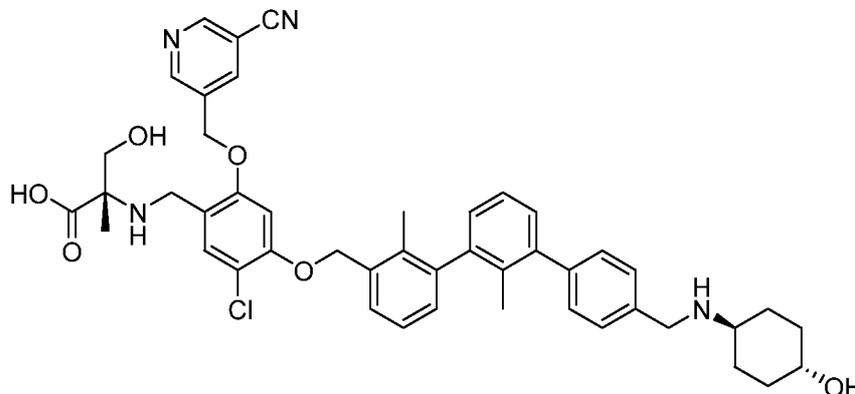
В колбу загружали 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксидиметил)никотинитрил (1,00 г, 1,64 ммоль), 2-(4-бромфенил)-1,3-диоксан (1,20 г, 4,93 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (696 мг, 7 ммоль), Pd XPhos G2 (62 мг, 0,82 ммоль), диоксан (10 мл) и воду (1 мл). Колбу 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном, затем нагревали до 90 °С в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/hex) с получением 5-((5-((4''-(1,3-диоксан-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-4-хлор-2-формилфеноксидиметил)никотинитрила.

(S)-2-((4-((4''-(1,3-Диоксан-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.

К раствору (S)-2-((4-((4''-(1,3-диоксан-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (800 мг, 1,07 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1 н. HCl (5 мл, 5 ммоль). Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали *in vacuo* с получением (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-формил-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты, которую использовали далее без дополнительной очистки.

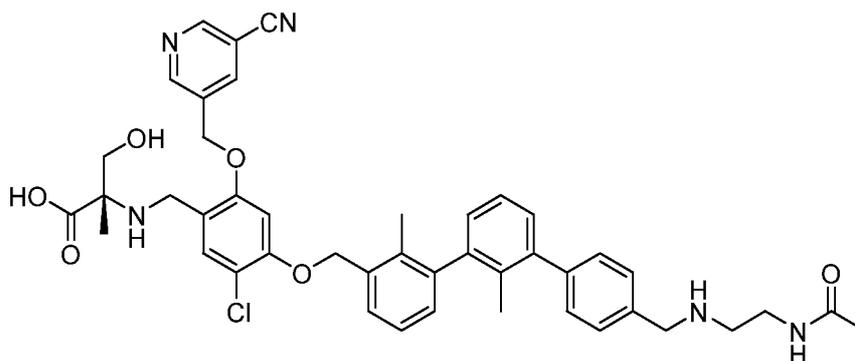
(S)-2-((4-((4''-(((2-(1H-Имидазол-4-ил)этил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 785,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,42 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 3H), 7,50 - 7,42 (м, 4H), 7,33 - 7,24 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,16 - 7,07 (м, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,01 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,46 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,23 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

**Пример 361: (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



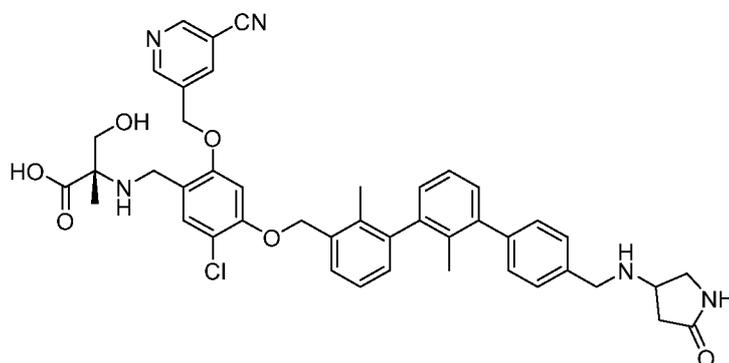
5           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 789,5$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,42 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,63 - 7,52 (м, 3H), 7,52 - 7,41 (м, 3H), 7,34 - 7,24 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,17 - 7,06 (м, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,28 (д, J = 3,5 Гц, 4H), 4,01 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,57 (тд, J = 10,7, 5,4 Гц, 1H), 3,16  
10 (дтд, J = 10,2, 7,0, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 2,24 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,08 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 1,87 (с, 3H), 1,59 - 1,45 (м, 5H), 1,42 - 1,33 (м, 2H).

**Пример 362: (S)-2-((4-((4''-(((2-ацетидаэтил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



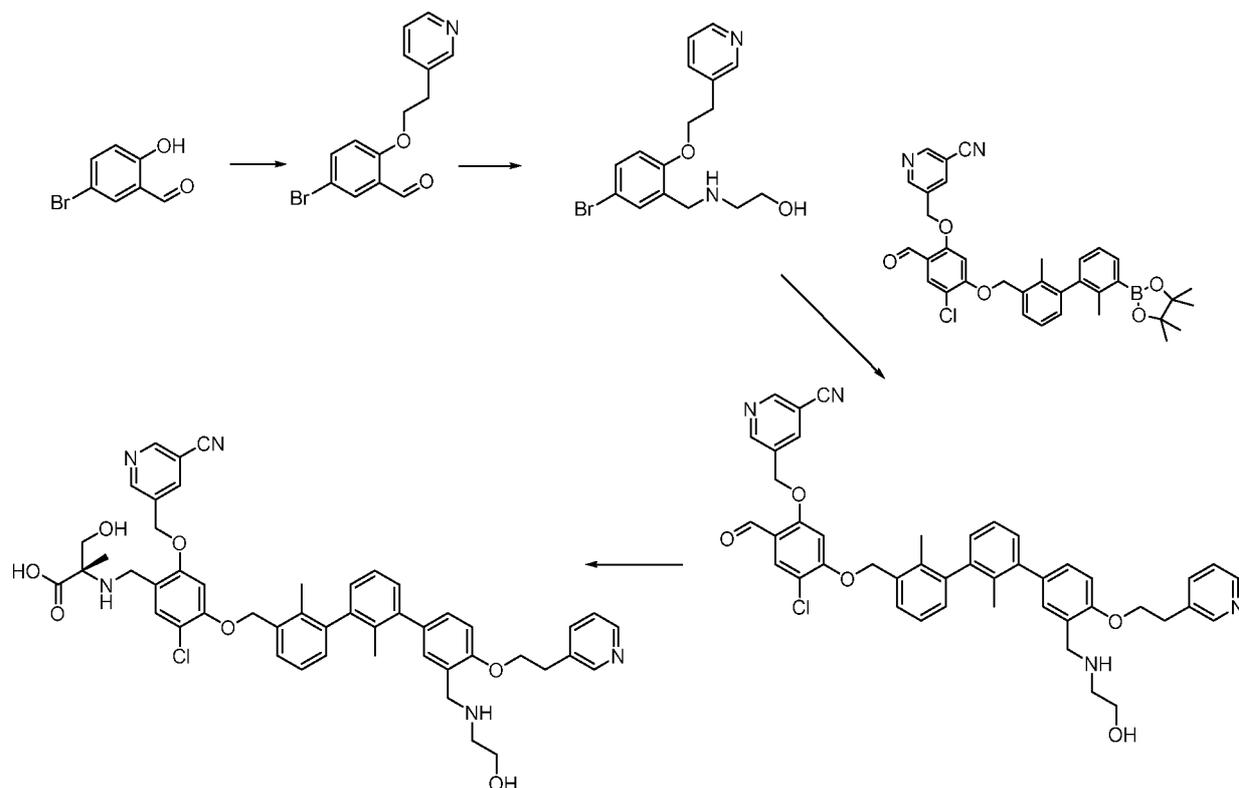
15           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 776,5$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,42 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,66 - 7,52 (м, 3H), 7,51 - 7,37 (м, 3H), 7,35 - 7,24 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,18 - 7,04 (м, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,39 - 4,20 (м,  
20 4H), 4,01 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,53 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

**Пример 363: (2S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-4''-(((5-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



5            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 774,3$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,42 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,51 - 7,41 (м, 3H), 7,32 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,27 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,23 - 7,18 (м, 1H), 7,17 - 7,06 (м, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,33 (д,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,22 (тт,  $J = 8,8, 4,5$  Гц, 1H), 4,01 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,88 - 3,79 (м, 2H), 3,57 (дд,  $J = 11,5, 4,2$  Гц, 1H), 2,87 (дд,  $J = 17,7, 8,8$  Гц, 1H), 2,58 (дд,  $J = 17,7, 5,0$  Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

**Пример 364: (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3''-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2,2'-диметил-4''-(2-(пиридин-3-ил)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



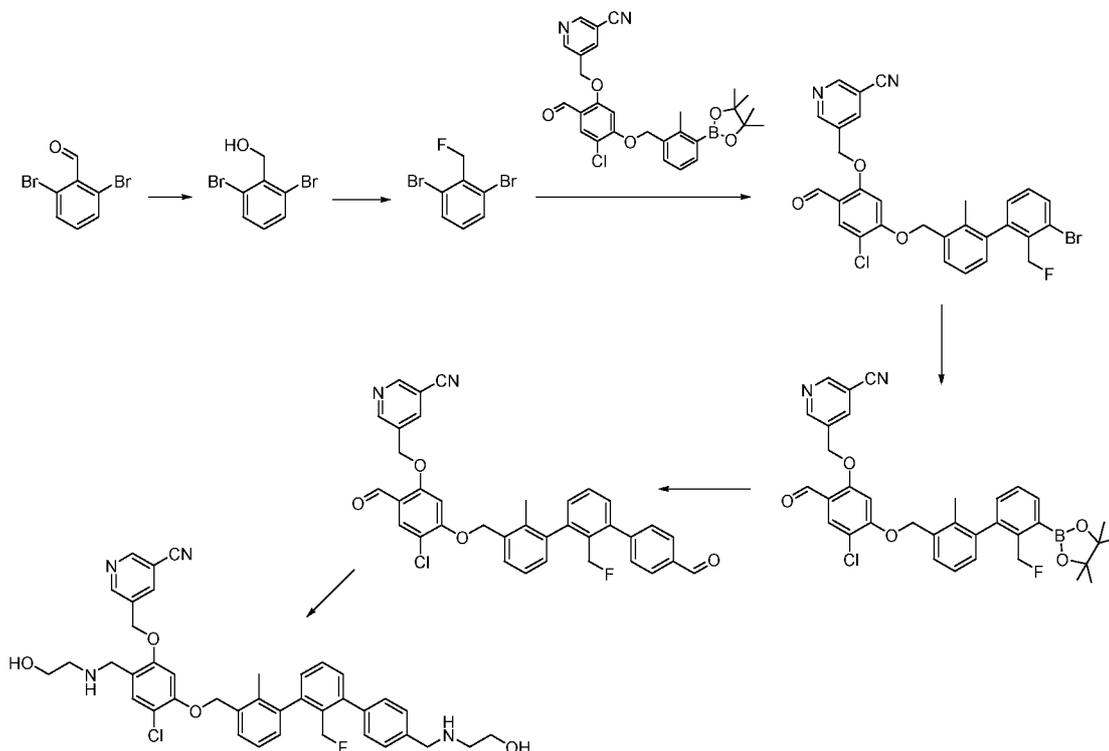
К раствору 5-бромсалицилальдегида (500 мг, 2,49 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (973 мг, 3,00 ммоль) и 4-(2-бромэтил)пиридин (431 мг, 2,32 ммоль). Смесь нагревали до 80 °С в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли Et<sub>2</sub>O (50 мл) и промывали водой (3 X 10 мл). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали, и  
5 очищали остаток колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/hex) с получением 5-бром-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)бензальдегида.

2-((5-Бром-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)бензил)амино)этан-1-ол синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.

В колбу загружали 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-  
10 2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрил (100 мг, 0,164 ммоль), 2-((5-бром-2-(2-(пиридин-3-ил)этокси)бензил)амино)этан-1-ол (231 мг, 0,657 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (139 мг, 1,35 ммоль), Pd XPhos G2 (6 мг, 0,08 ммоль), диоксан (2 мл) и воду (0,2 мл). Колбу 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном, затем нагревали до 90 °С в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и  
15 очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2,2'-диметил-4''-(2-(пиридин-3-ил)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)феноксид)метил)никотинитрила.

(S)-2-((5-Хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-  
2,2'-диметил-4''-(2-(пиридин-3-ил)этокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-  
20 гидроксид)-2-метилпропановую кислоту синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 856,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,65 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,42 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 8,1, 5,7 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49 - 7,38 (м, 3H), 7,32 - 7,18 (м, 4H), 7,15 - 7,05 (м, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,51 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,26 (с, 2H),  
25 4,01 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,87 - 3,76 (м, 3H), 3,48 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,15 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

**Пример 365: 5-((4-хлор-5-((2'-((фторметил)-4''-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-метил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил**



5 К раствору 2,6-дибромбензальдегида (1,00 г, 3,80 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (215 мг, 5,69 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 часов, затем выливали в насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и сушили объединенные органические слои ( $\text{MgSO}_4$ ), и концентрировали с получением (2,6-дибромфенил)метанола в виде белого твердого вещества (1,00 г, 99%), которое использовали далее без дополнительной очистки.

10 В тефлоновую реакционную пробирку загружали (2,6-дибромфенил)метанол (1,00 г, 3,76 ммоль) и ДХМ (10 мл). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли DAST (0,55 мл, 4,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (насыщенный раствор, 10 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ, а объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 0-30%  $\text{EtOAc}/\text{hex}$ ) с  
15 получением 1,3-дибром-2-(фторметил)бензола.

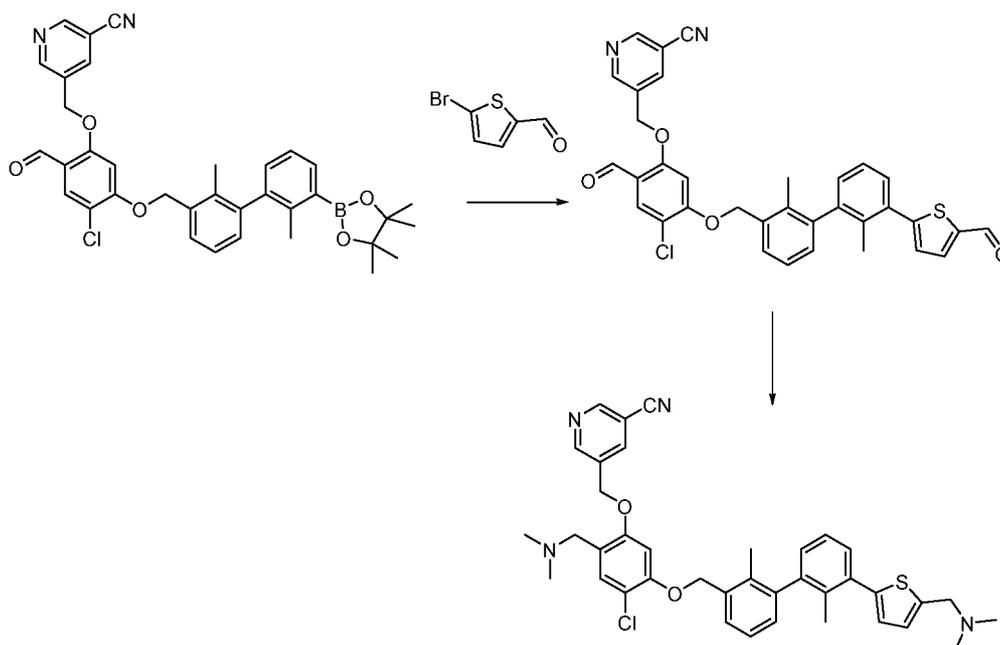
В колбу загружали 5-((4-хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)фенокси)метил)никотинитрил (300 мг, 0,578 ммоль), 1,3-дибром-2-(фторметил)бензол (465 мг, 1,74 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (245 мг, 2,89 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (21 мг, 0,028 ммоль), диоксан (4 мл) и воду (0,4 мл). Колбу 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном,  
20 затем нагревали до  $90^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 0-70%  $\text{EtOAc}/\text{hex}$ ) с получением 5-((5-((3'-бром-2'-(фторметил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинитрила.

В колбу загружали 5-((5-((3'-бром-2'-(фторметил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил (270 мг, 0,466 ммоль), бис(пинаколато)дибор (142 мг, 0,559 ммоль), ацетат калия (123 мг, 1,21 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 мг, 0,023 ммоль) и диоксан (2 мл). Смесь три раза вакуумировали/наполняли аргоном, затем перемешивали при 90 °С в течение 5 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-90% EtOAc/hex) с получением 5-((4-хлор-5-((2'-(фторметил)-2-метил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила.

В колбу загружали 5-((4-хлор-5-((2'-(фторметил)-2-метил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил (232 мг, 0,370 ммоль), 4-бромбензальдегид (205 мг, 1,11 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (157 мг, 1,48 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,019 ммоль), диоксан (4 мл) и воду (0,4 мл). Колбу 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном, затем нагревали до 90 °С в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и очищали 15 колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-70% EtOAc/hex) с получением 5-((4-хлор-5-((2'-(фторметил)-4"-формил-2-метил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила.

5-((4-Хлор-5-((2'-(фторметил)-4"-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-метил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)метокси)-2-((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинонитрил синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 20 695,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,89 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,58 - 7,45 (м, 5H), 7,39 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,40 - 5,27 (м, 4H), 4,90 (тд, J = 38,7, 38,7, 10,7 Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,85 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,12 25 (т, J = 5,8, 5,3 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H).

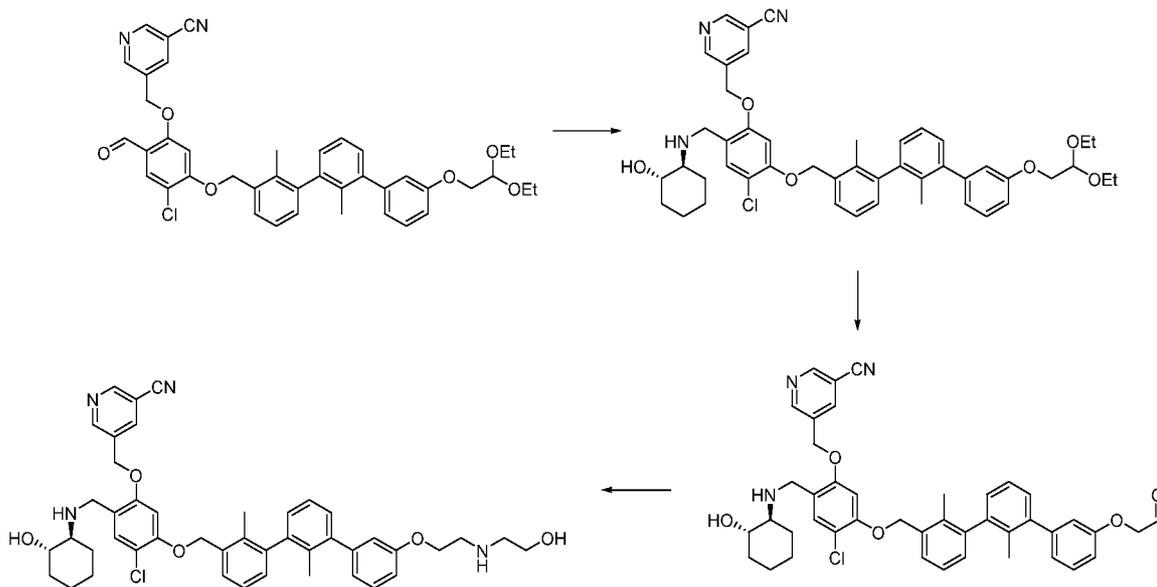
**Пример 366: 5-((4-хлор-2-((диметиламино)метил)-5-((3'-(5-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил**



В колбу загружали 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфенокси)метил)никотинитрил (104 мг, 0,171 ммоль), 5-бромтиофен-2-карбальдегид (0,06 мл, 0,5 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (72 мг, 0,68 ммоль), Pd XPhos G2 (6 мг, 0,08 ммоль), диоксан (2 мл) и воду (0,2 мл). Колбу 3 раза вакуумировали/наполняли аргоном, затем нагревали до 90 °С в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 0-90% EtOAc/hex) с получением 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(5-формилтиофен-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрила.

5-((4-Хлор-2-((диметиламино)метил)-5-((3'-(5-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.  $[M+1] = 651,2$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,35 - 7,24 (м, 3H), 7,18 - 7,05 (м, 4H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 2,92 (с, 6H), 2,83 (с, 6H), 2,12 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

**Пример 367: 5-((4-хлор-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)метил)-5-((3''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил**



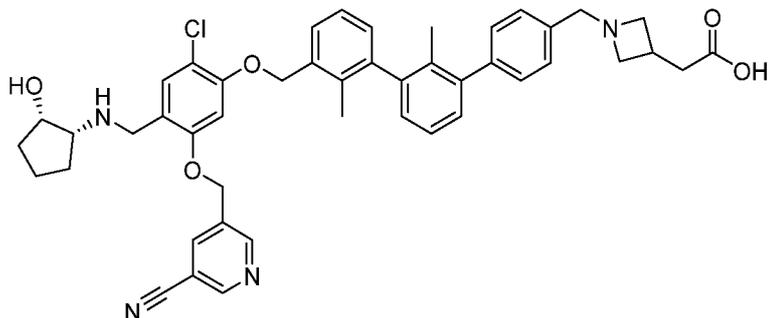
5 5-((4-Хлор-5-((3''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования.

10 К раствору 5-((4-хлор-5-((3''-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрила (183 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl (конц., 0,3 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов, затем концентрировали с получением 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3''-(2-оксоэтокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрила, который использовали далее без дополнительной очистки.

15 5-((4-Хлор-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)метил)-5-((3''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 761,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,97 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,31 - 7,21 (м, 4H), 7,18 (дд, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 - 7,00 (м, 4H), 5,35 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,35 (т, 2H), 4,25 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 4,18 - 4,10 (м, 2H), 3,86 (т, 2H), 3,54 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,11 (дт, J = 11,2, 3,5 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,86 (с, 3H), 1,76 - 1,57 (м, 4H), 1,52 - 1,24 (м, 4H).

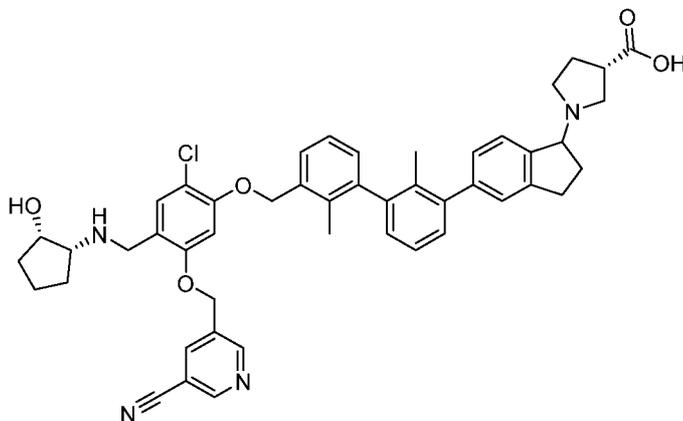
20

**Пример 368: 2-(1-((3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)метил)фенокси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)метил)азетидин-3-ил)уксусная кислота**



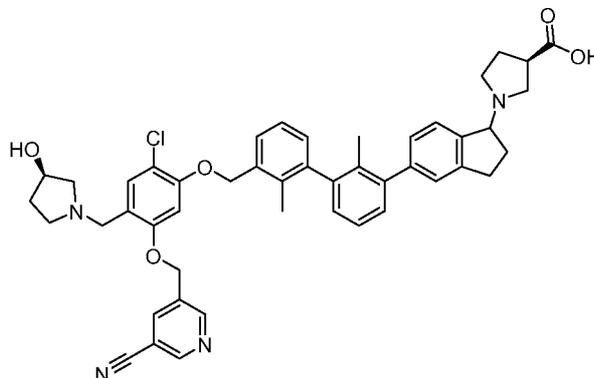
5           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования.  $[M+1] = 771,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,95 (дд,  $J = 11,8, 2,0$  Гц, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,50 – 7,44 (м, 3H), 7,34 – 7,06 (м, 7H), 5,34 (д,  $J = 19,0$  Гц, 3H), 4,57 – 4,47 (м, 2H), 4,29 (с, 3H), 4,18 – 4,05 (м, 3H), 3,48 – 3,34 (м, 3H), 3,28 – 3,21 (м, 2H), 3,12 (с, 1H), 3,05 – 2,94 (м, 2H), 2,79 (дд,  $J = 17,5, 8,6$  Гц, 2H), 2,47 (дд,  $J = 17,5, 7,7$   
10 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

**Пример 369: (3S)-1-(5-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота**



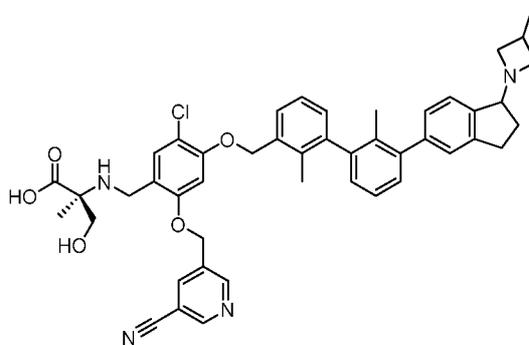
15           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования.  $[M+1] = 797,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,95 (дд,  $J = 10,5, 2,0$  Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,66 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,34 – 7,07 (м, 7H), 5,34 (д,  $J = 16,6$  Гц, 4H), 5,00 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J = 13,1$  Гц, 2H), 4,15 (д,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 3,49 – 3,37 (м, 3H), 3,10 (д,  $J = 17,7$  Гц, 3H), 2,61 (с, 4H), 2,14 (с, 3H), 2,02  
20 (с, 2H), 1,87 (с, 4H), 1,82 – 1,56 (м, 5H).

**Пример 370: (3R)-1-(5-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота**



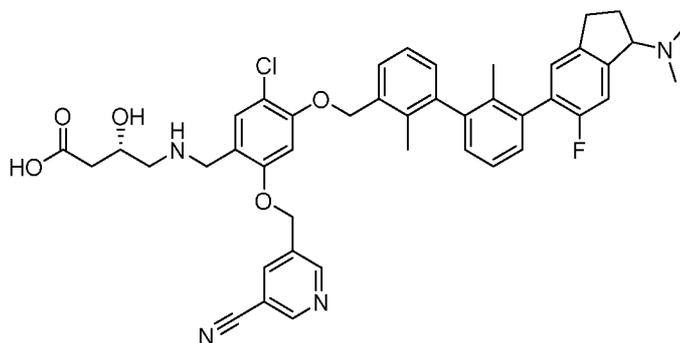
5           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 783,3$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 8,7, 2,0$  Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,66 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,37 – 7,25 (м, 3H), 7,18 (дд,  $J = 20,1, 7,4$  Гц, 2H), 7,11 (д,  $J = 4,5$  Гц, 2H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 5,00 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,78 – 3,35 (м, 8H), 3,10 (д,  $J = 17,7$  Гц, 2H),  
10   2,63 (дд,  $J = 15,4, 7,7$  Гц, 2H), 2,49 (с, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 1H), 1,88 (с, 3H).

**Пример 371: (2S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((2,2'-диметил-3'-(1-(3-метилазетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



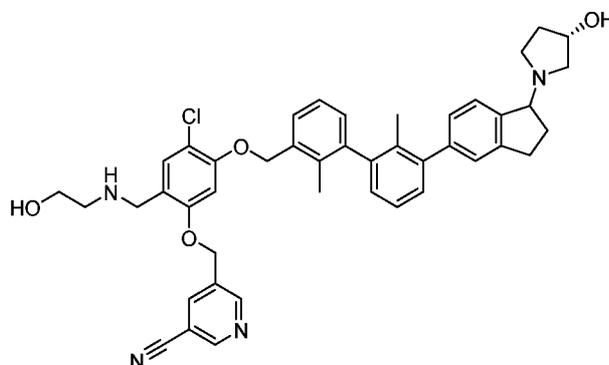
15           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 771,3$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,97 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 7,60 – 7,44 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (дт,  $J = 15,9, 7,4$  Гц, 3H), 7,21 – 7,05 (м, 4H), 5,34 (д,  $J = 17,9$  Гц, 4H), 4,36 – 4,06 (м, 6H), 4,00 (д,  $J = 12,1$  Гц, 2H), 3,79 (д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 3,14 – 2,94 (м, 3H), 2,55 (с, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,86 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,36 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 1,28 (д,  $J = 6,6$   
20   Гц, 2H).

**Пример 372: (3S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-(1-(диметиламино)-6-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



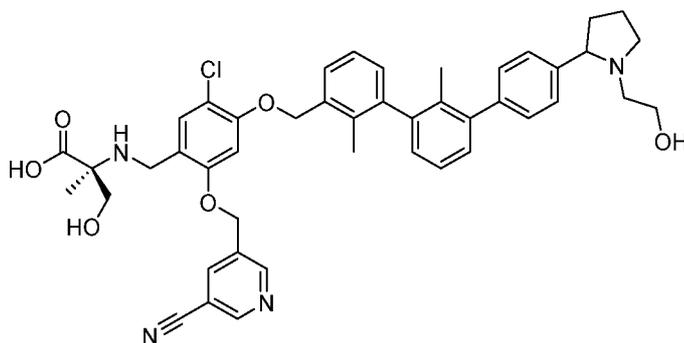
5            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 763,3$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 11,3, 2,1$  Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49 – 7,33 (м, 4H), 7,33 – 7,19 (м, 3H), 7,16 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,06 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,24 – 3,15 (м, 2H), 3,09 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 2,97 (дд,  $J = 12,8, 9,8$  Гц, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,69 – 2,56 (м, 2H), 2,51 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,82 (с, 3H).

**Пример 373: 5-((4-хлор-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5-((3'-(1-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинонитрил**



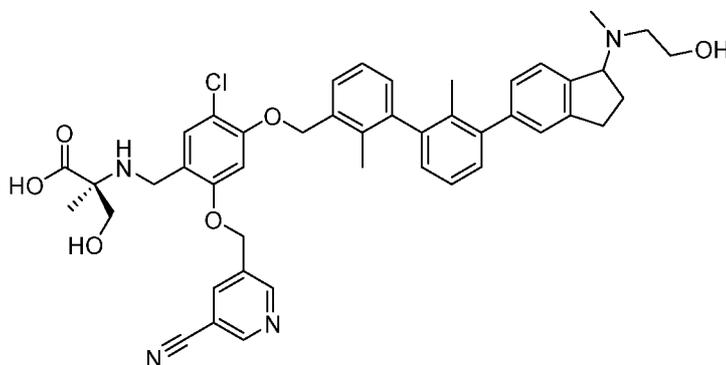
15            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 729,3$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 – 8,88 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,66 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,53 – 7,43 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,34 – 7,07 (м, 7H), 5,48 (с, 4H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,08 – 4,96 (м, 2H), 4,61 – 4,51 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,47 (д,  $J = 1,7$  Гц, 2H), 3,10 (д,  $J = 5,2$  Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

**Пример 374: (2S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



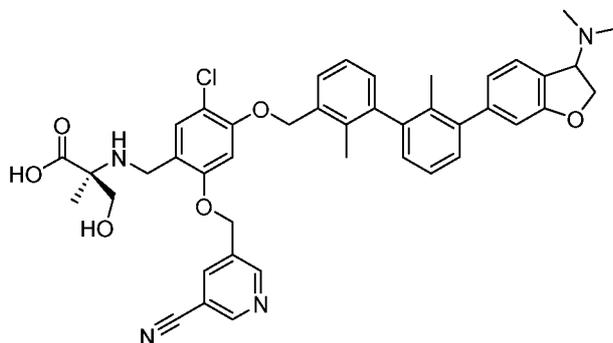
5           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования.  $[M+1] = 775,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,90 (с, 2H), 7,63 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,57 – 7,47 (м, 3H), 7,31 – 7,07 (м, 6H), 5,34 (д,  $J = 18,0$  Гц, 4H), 4,26 (с, 2H), 3,98 (д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 3,81 – 3,67 (м, 4H), 3,47 (т,  $J = 1,6$  Гц, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,37 – 2,28 (м, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,50 (с, 3H).

10           **Пример 375: (2S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-(1-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



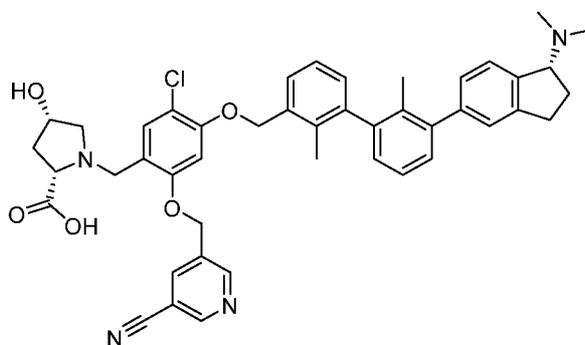
15           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики C восстановительного аминирования.  $[M+1] = 775,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,64 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,39 – 7,07 (м, 8H), 5,34 (д,  $J = 17,0$  Гц, 4H), 4,27 (с, 2H), 4,00 (д,  $J = 12,1$  Гц, 2H), 3,92 (с, 1H), 3,79 (д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 3,12 (т,  $J = 1,7$  Гц, 2H), 2,94 (с, 2H), 2,79 (с, 1H), 2,68 – 2,57 (м, 2H), 2,47 (с, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

**Пример 376: (2S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-(3-(диметиламино)-2,3-дигидробензофуран-6-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



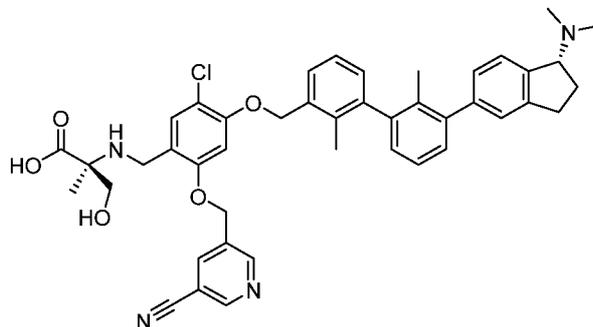
5           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
восстановительного аминирования.  $[M+1] = 747,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,41 (с, 1H),  
7,64 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,33 – 7,19 (м, 3H), 7,18 – 7,03 (м, 4H),  
6,99 (с, 1H), 5,34 (д,  $J = 16,8$  Гц, 4H), 5,22 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 5,02 (д,  $J = 12,6$  Гц, 1H), 4,71 (д,  $J =$   
10   12,1 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,99 (д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 3,78 (д,  $J = 12,1$  Гц, 2H), 2,83 (с, 4H), 2,14 (с,  
3H), 1,89 (с, 3H), 1,51 (с, 3H).

**Пример 377: (2S,4S)-1-(5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-((R)-1-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота**



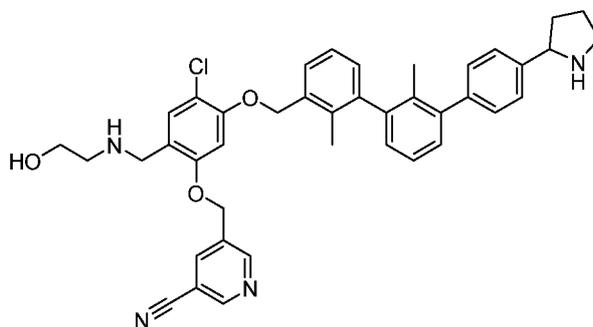
15           Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
восстановительного аминирования.  $[M+1] = 757,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,97 (с, 1H),  
8,92 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J = 13,9$  Гц, 2H), 7,41 – 7,08 (м,  
8H), 5,40 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,04 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 4,46 (д,  $J = 13,9$  Гц, 2H), 4,37 (д,  $J = 13,9$  Гц,  
1H), 4,20 (дд,  $J = 10,9, 3,8$  Гц, 1H), 3,34 (с, 4H), 3,22 (дд,  $J = 16,8, 8,7$  Гц, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,75 (с,  
20   2H), 2,67 – 2,53 (м, 3H), 2,49 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 2,25 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

**Пример 378: (S)-2-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-((R)-1-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота**



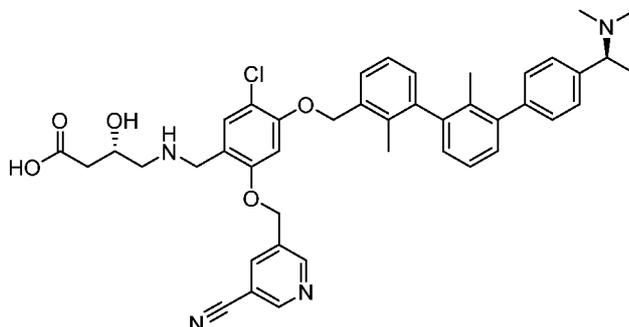
5            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
восстановительного аминирования.  $[M+1] = 745,3$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J = 2,0$   
Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,62 – 7,54 (м, 2H), 7,47 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,40 (с,  
1H), 7,36 – 7,05 (м, 7H), 5,34 (д,  $J = 16,8$  Гц, 4H), 5,04 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,00 (д,  $J =$   
12,1 Гц, 1H), 3,79 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3,26 – 3,18 (м, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,62 – 2,43 (м,  
10    3H), 2,15 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

**Пример 379: 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-4''-(пирролидин-2-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил**



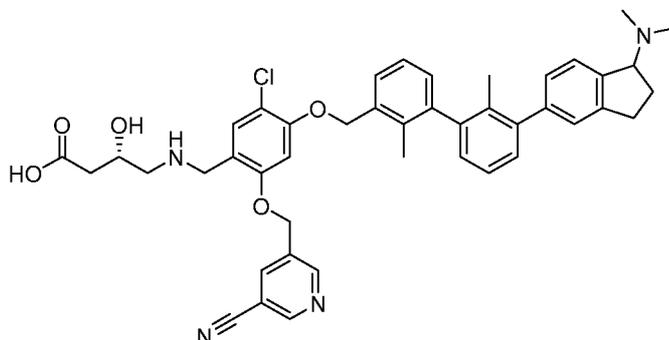
15            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С  
восстановительного аминирования.  $[M+1] = 673,3$ . ВЭЖХ  $T_R = 4,87$  мин.

**Пример 380: (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-((S)-1-(диметиламино)этил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



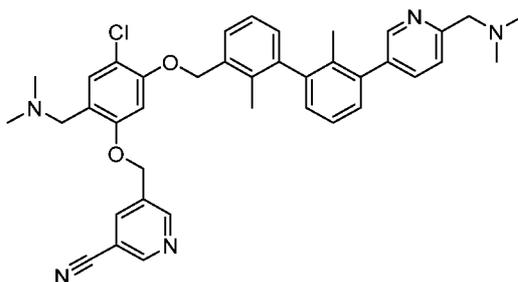
5            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 733,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 12,0, 2,0$  Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,57 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,53 – 7,42 (м, 4H), 7,35 – 7,19 (м, 3H), 7,17 – 7,05 (м, 3H), 5,38 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,20 (дд,  $J = 12,7, 3,0$  Гц, 2H), 3,00 – 2,94 (м, 1H), 2,90 (с, 6H), 2,51 (дд,  $J = 6,3, 1,1$  Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

10        **Пример 381: (3S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((3'-(1-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



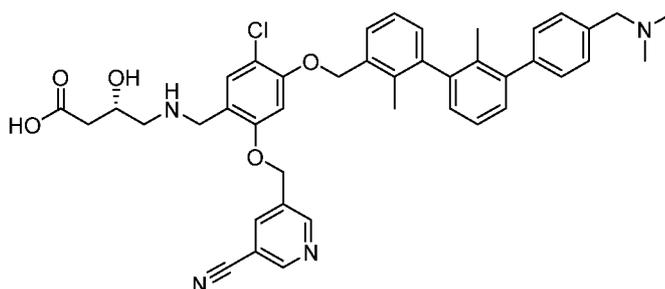
15        Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 745,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 12,6, 2,1$  Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,58 – 7,42 (м, 3H), 7,29 (тд,  $J = 13,6, 7,0$  Гц, 4H), 7,22 – 7,05 (м, 4H), 5,37 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,23 (с, 4H), 3,29 – 3,15 (м, 3H), 3,02 (ддд,  $J = 37,3, 13,9, 8,8$  Гц, 3H), ), 2,90 (с, 6H), 2,74 – 2,60 (м, 2H), 2,51 (дд,  $J = 6,3, 1,1$  Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,04 – 1,91 (м, 1H), 1,86 (с, 3H).

**Пример 382: 5-((4-хлор-2-((диметиламино)метил)-5-((3'-(6-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил**



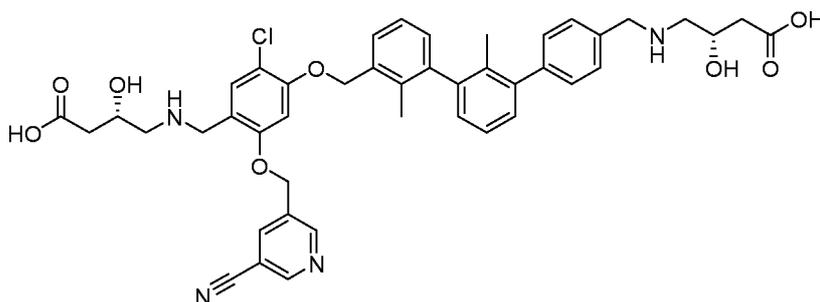
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования. [M+1] = 646,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,95 (дд, *J* = 6,3, 2,0 Гц, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,36 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,92 (дд, *J* = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 7,59 – 7,45 (м, 3H), 7,41 – 7,34 (м, 1H), 7,29 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,23 – 7,09 (м, 3H), 5,40 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 2,99 (с, 6H), 2,83 (с, 6H), 2,15 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

**Пример 383: (S)-4-((5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-((диметиламино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



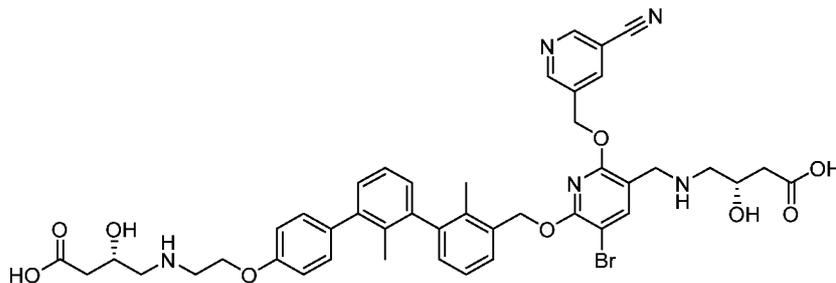
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования. [M+1] = 719,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,95 (дд, *J* = 12,0, 2,0 Гц, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,53 – 7,43 (м, 4H), 7,37 – 7,19 (м, 3H), 7,19 – 7,00 (м, 3H), 5,40 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,20 (дд, *J* = 12,7, 3,0 Гц, 1H), 3,01 – 2,94 (м, 1H), 2,90 (с, 5H), 2,51 (дд, *J* = 6,3, 1,1 Гц, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

**Пример 384: (S)-4-((4-((4''-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



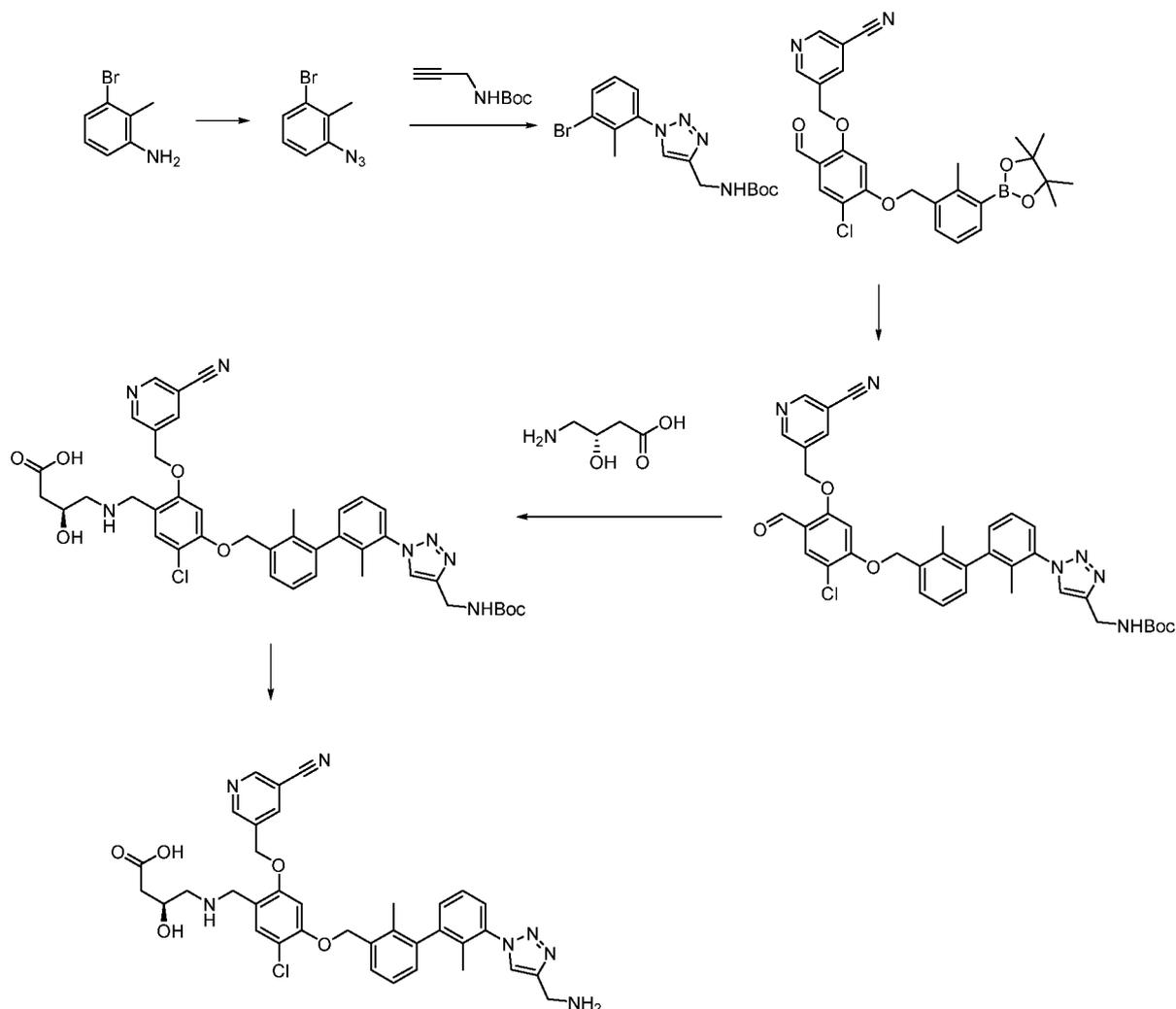
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 793,3$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (дд,  $J = 11,8, 2,0$  Гц, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,51 – 7,45 (м, 3H), 7,35 – 7,06 (м, 7H), 5,38 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 4,06 (с, 1H), 3,74 (с, 1H), 3,42 (с, 1H), 3,20 (дд,  $J = 12,8, 3,0$  Гц, 2H), 3,02 – 2,92 (м, 2H), 2,51 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

**Пример 385: (S)-4-((2-((3'-(((3-бром-5-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-6-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)окси)метил)-2',2''-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



10 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики С восстановительного аминирования.  $[M+1] = 868,3$ . ВЭЖХ  $T_R = 4,98$  мин.

**Пример 386: (S)-4-((4-((3'-(4-(аминометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5            2-Азидо-1,3-диметилимидазолия гексафторфосфат (1,149 г, 4,03 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-2-метиланилина (500 мг, 2,69 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (657 мг, 5,37 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Через 14 часов добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (15 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и

10            насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 1-азидо-3-бром-2-метилбензола.

15            1-Азидо-3-бром-2-метилбензол (50 мг, 0,236 ммоль) добавляли к смеси трет-бутилпроп-2-ин-1-илкарбамата (73,2 мг, 0,472 ммоль) и тиофен-2-карбоксилата меди (I) (3,02 мг, 0,02 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Через 14 часов растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие

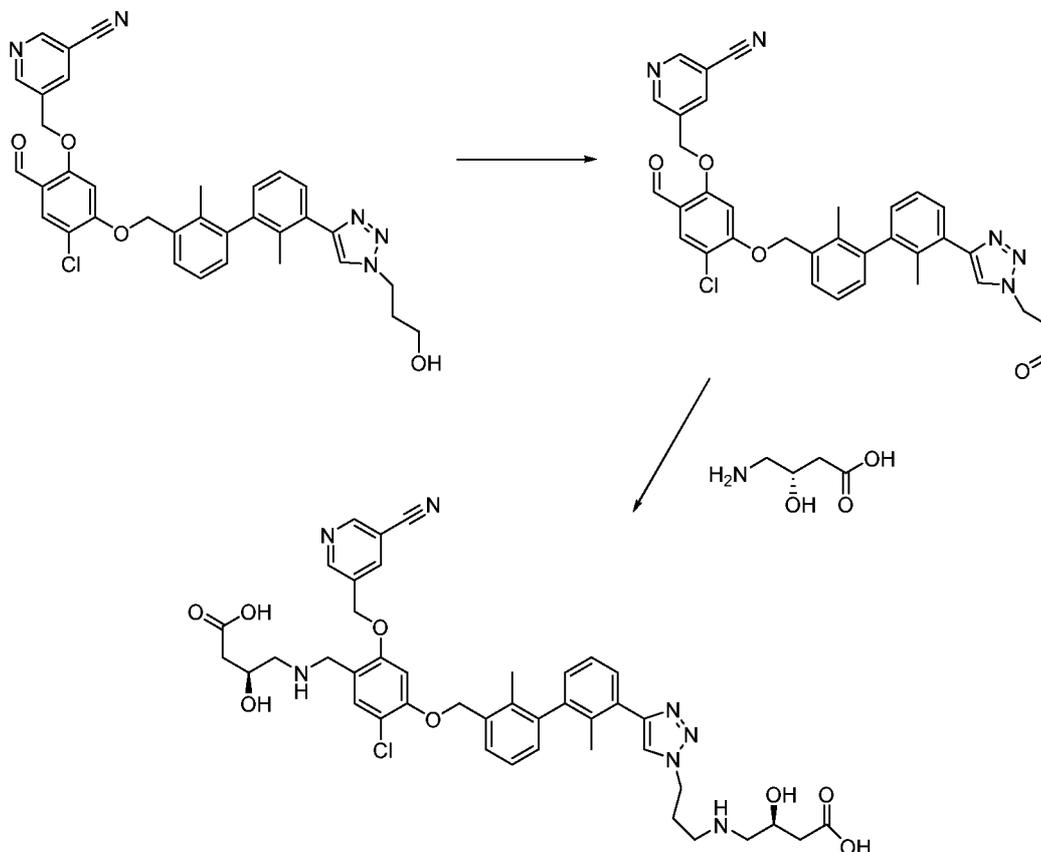
продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил-((1-(3-бром-2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамата.

5-((4-Хлор-2-формил-5-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)феноксид)метил)никотинитрил (80 мг, 0,154 ммоль), трет-бутил-((1-(3-бром-2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамат (79,3 мг, 0,216 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (17,8 мг, 0,015 ммоль), карбонат калия (19 мг, 0,308 ммоль) в воде (0,4 мл) и диметоксиэтаноле (4 мл) дегазировали аргоном в течение 2 минут. Объединяли с полученным выше продуктом и нагревали при 85 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (3 x 50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил-((1-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфеноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамата.

(S)-4-((4-((3'-(4-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования.

Трифторуксусную кислоту (0,3 мл) добавляли к раствору (S)-4-((4-((3'-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (42 мг, 0,0537 ммоль) в дихлорметаноле (0,7 мл) и через 20 минут разбавляли реакционную смесь ацетонитрилом (5 мл), и подвергали совместному выпариванию до достижения остаточного объема ~ 1 мл. Вещество подвергали совместному выпариванию с ацетонитрилом еще два раза. Остаток растворяли в метаноле (0,5 мл) и воде (0,5 мл). Раствор подвергали препаративной ВЭЖХ (элюент: 0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (S)-4-((4-((3'-(4-(аминометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты.  $[M+1] = 682,0$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,58 – 7,46 (м, 3H), 7,40 (ддд,  $J = 10,5, 7,6, 1,5$  Гц, 2H), 7,31 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,22 – 7,13 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,24 (м, 3H), 3,20 (дд,  $J = 12,7, 3,1$  Гц, 1H), 3,05 – 2,91 (м, 1H), 2,52 (дд,  $J = 6,2, 1,1$  Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,82 (с, 3H).

**Пример 387: (S)-4-((3-(4-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



5 5-((4-Хлор-2-формил-5-((3'-(1-(3-гидроксипропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)феноксид)метил)никотинитрил получали аналогично примеру 330.

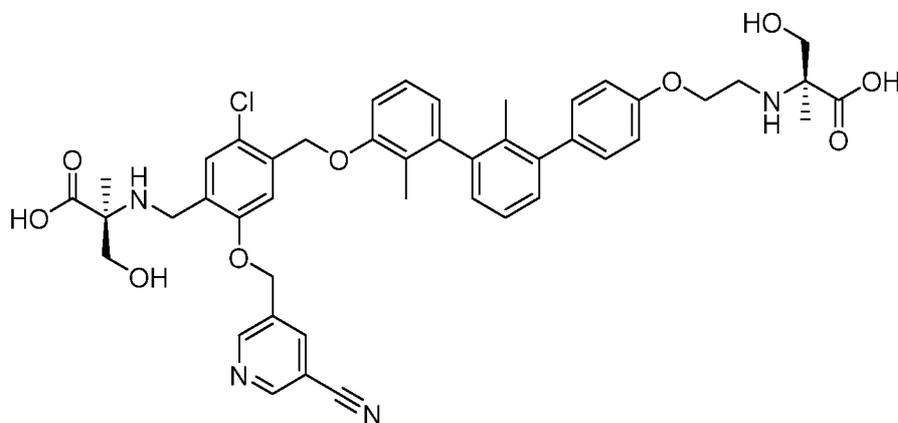
Периодинан Десс-Мартина добавляли к раствору 5-((4-хлор-2-формил-5-((3'-(1-(3-гидроксипропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)феноксид)метил)никотинитрила (70 мг, 0,115 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Через  
10 30 минут реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(1-(3-оксопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила.

15 (S)-4-((3-(4-(3'-((4-(((S)-3-Карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропил)амино)-3-гидроксипропановую кислоту синтезировали с использованием общей методики G восстановительного аминирования. [M+1] = 812,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,63 – 7,55 (м, 1H), 7,54 – 7,43 (м, 2H), 7,35 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 – 7,01 (м, 3H), 5,38 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,63 (т, J = 6,8 Гц, 2H),  
20

4,35 – 4,12 (м, 4H), 3,25 – 3,10 (м, 4H), 3,11 – 2,89 (м, 4H), 2,62 – 2,48 (м, 4H), 2,48 – 2,29 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

**Пример 388:** (S)-2-((4-(((4''-(2-(((S)-2-карбокси-1-гидроксипропан-2-ил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)окси)метил)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота

5

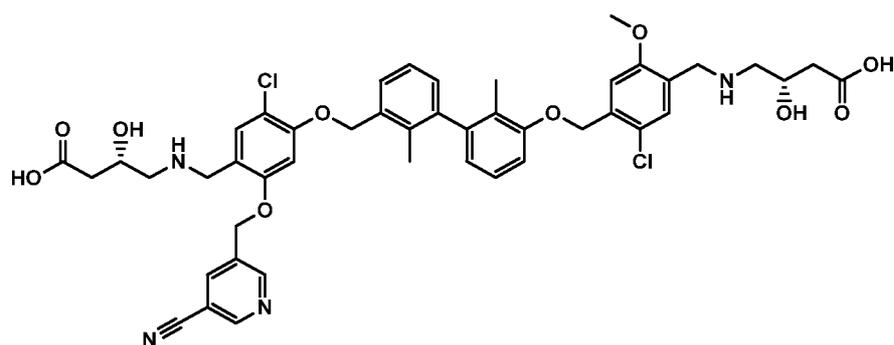


Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики D восстановительного аминирования. [M+1] = 823,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36 – 7,11 (м, 6H), 7,09 – 7,01 (м, 4H), 6,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,33 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,95 (дд, J = 18,4, 12,4 Гц, 2H), 3,79 (дд, J = 18,9, 12,4 Гц, 2H), 3,50 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,49 (с, 3H).

10

**Пример 389:** (S)-4-((4-(((3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)метил)-5-хлор-2-метоксибензил)амино)-3-гидроксибутановая кислота

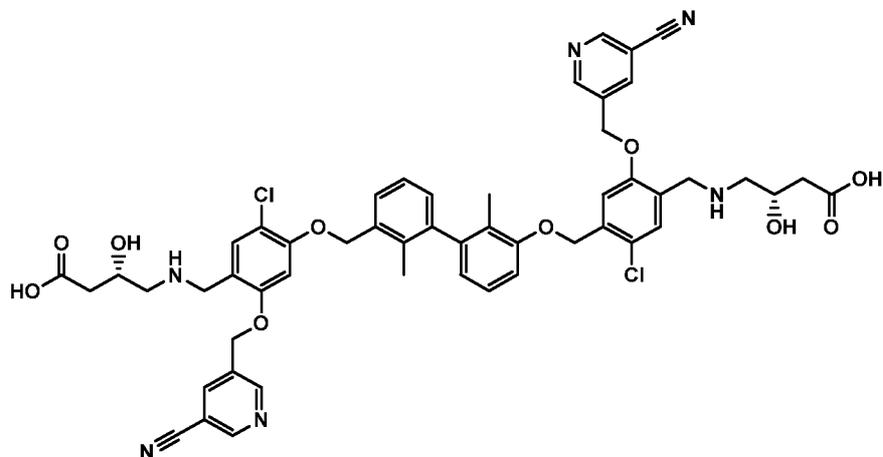
15



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики A восстановительного аминирования. [M+1] = 887,1. <sup>1</sup>H (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,91 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 2H), 8,27 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,46 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,27 (к, J = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,10 – 7,05 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,81 – 6,74 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 4,36 – 4,09 (м, 6H), 3,87 (с, 3H), 3,17 – 3,06 (м, 4H), 2,79 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 2,48 (ддд, J = 12,8, 6,3, 3,4 Гц, 4H), 2,07 (с, 3H).

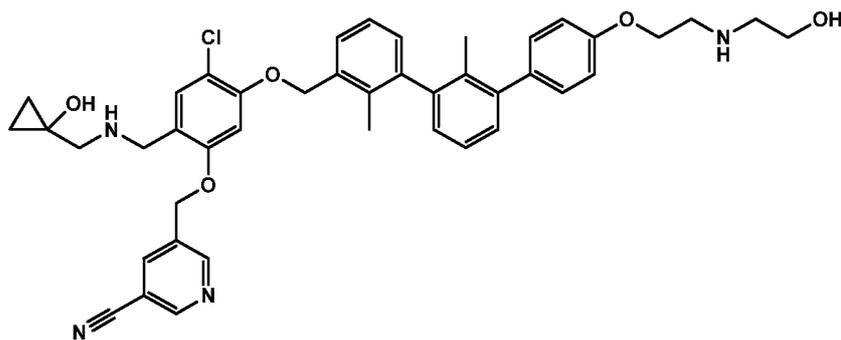
20

**Пример 390: (S)-4-((4-((3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)окси)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



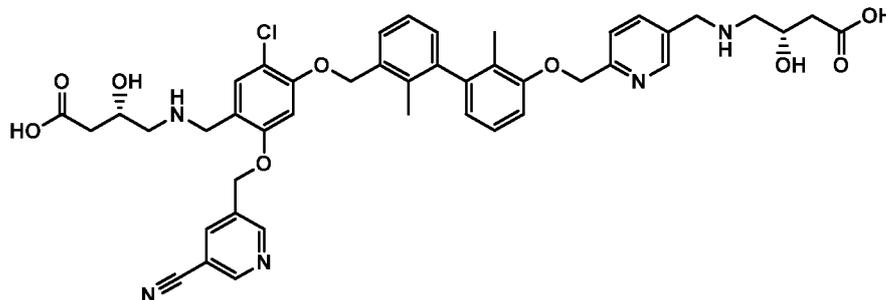
5            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики А восстановительного аминирования. [M+1] = 989,1. <sup>1</sup>H (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,89 (д, J = 21,5 Гц, 4H), 8,28 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,79 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,40 – 3,99 (м, 6H), 10 3,16 (ддд, J = 17,9, 12,8, 3,1 Гц, 2H), 2,96 (ддд, J = 17,2, 12,8, 9,7 Гц, 2H), 2,48 (тд, J = 6,7, 6,2, 4,1 Гц, 4H), 2,07 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

**Пример 391: 5-((4-хлор-2-(((1-гидроксициклопропил)метил)амино)метил)-5-((4''-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)фенокси)метил)никотинитрил**



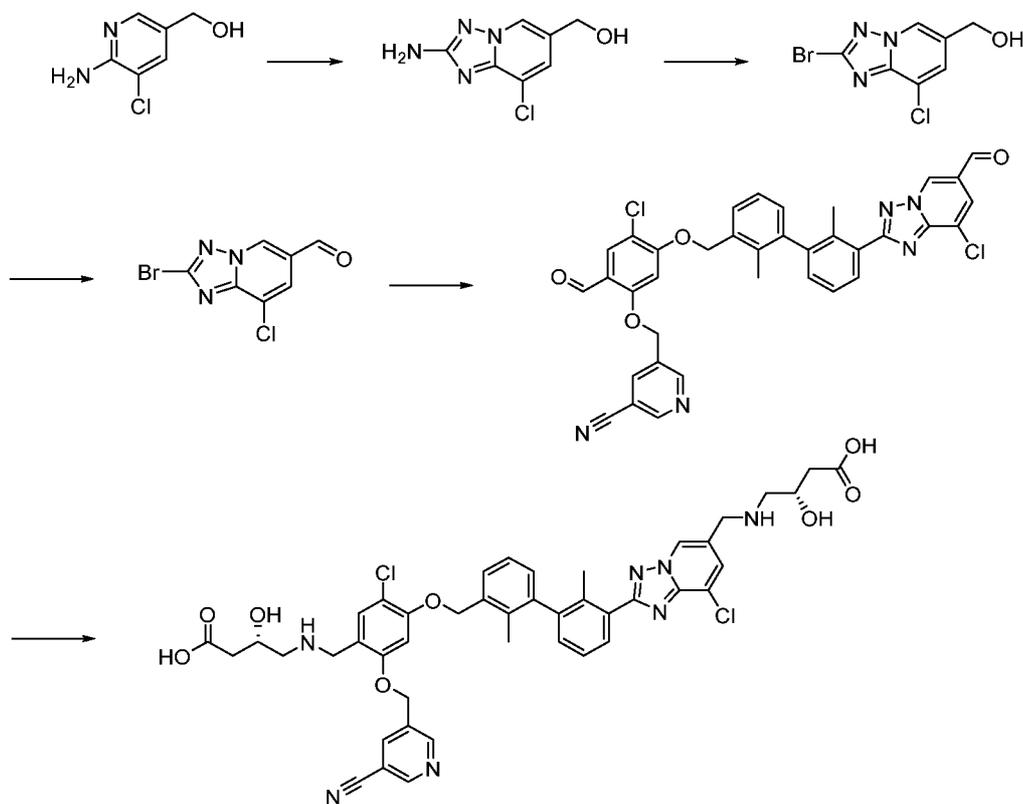
15            Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики А восстановительного аминирования, с последующим снятием Вос-защиты с помощью ДХМ/ТФК. [M+1] = 733,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (дд, J = 5,4, 2,1 Гц, 2H), 8,72 (с, 4H), 8,48 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,52 – 7,43 (м, 1H), 7,36 – 7,24 (м, 4H), 7,22 – 7,11 (м, 3H), 7,09 – 7,01 (м, 3H), 5,35 (с, 2H), 5,32 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 4,29 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,68 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,40 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,15 – 3,07 (м, 2H), 2,99 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 0,72 – 0,66 (м, 2H), 0,60 (т, J = 3,3 Гц, 2H).

**Пример 392: (S)-4-(((6-(((3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-циано-пиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



5 Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики А восстановительного аминирования.  $[M+1] = 824,4$ .  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,04 (дд,  $J = 5,6$ , 2,0 Гц, 2H), 8,99 (с, 2H), 8,71 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,49 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,01 (дд,  $J = 8,1$ , 2,2 Гц, 1H), 7,66 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,29 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,26 – 7,16 (м, 2H), 7,13 – 7,02 (м, 2H), 6,73 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,31 (дд,  $J = 11,8$ , 3,0 Гц, 2H),  
 10 5,26 (д,  $J = 3,1$  Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,17 (д,  $J = 15,3$  Гц, 4H), 3,04 (д,  $J = 27,4$  Гц, 2H), 2,86 (с, 2H), 2,48 – 2,28 (м, 4H), 2,05 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

**Пример 393: (S)-4-(((2-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-циано-пиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота**



15

Стадия 1: Этоксикарбонилизотиоцианат (480 мкл, 4,07 ммоль) по каплям добавляли к 6-

амино-5-хлорпиридин-3-ил)метанола (550 мг, 3,47 ммоль), растворенному в 1,4-диоксане (9 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном. Маточный раствор концентрировали и снова фильтровали. Две партии твердого вещества объединяли и сушили. Продукт растворяли в метаноле (7 мл) и этаноле (7 мл), и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (900 мкл, 5,17 ммоль) и гидрохлоридом гидроксиламина (600 мг, 8,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и использовали остаток на следующей стадии.

Стадия 2: (2-амино-8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол (690 мг, 3,47 ммоль), суспендированный в ацетонитриле (35 мл), обрабатывали бромидом меди (II) (1160 мг, 5,19 ммоль) и трет-бутилнитритом (990 мкл, 8,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением (2-бром-8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанола.

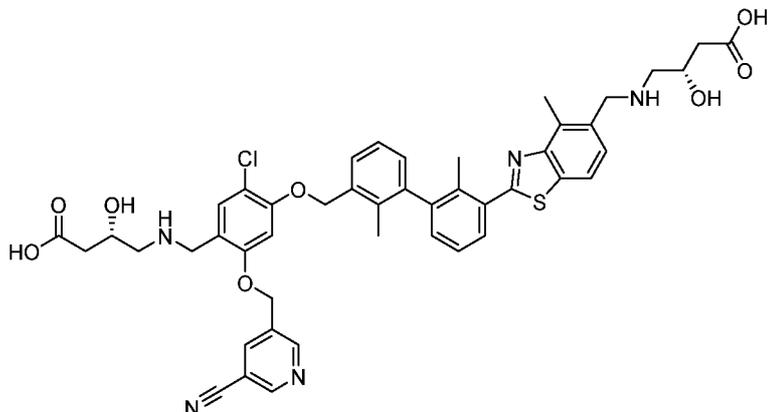
Стадия 3: (2-бром-8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол (500 мг, 1,91 ммоль), растворенный в дихлорметане (20 мл), обрабатывали периодианом Десс-Мартина (848 мг, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный раствор тиосульфата натрия, и затем концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 2-бром-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-карбальдегида.

Стадия 4: 2-бром-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-карбальдегид (70 мг, 0,27 ммоль) и 5-((4-хлор-5-((2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрил (96 мг, 0,16 ммоль), суспендированные в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл), обрабатывали дихлоридом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (14 мг, 0,02 ммоль) и 2 М раствором карбоната натрия (240 мкл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 5-((4-хлор-5-((3'-(8-хлор-6-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-формилфеноксид)метил)никотинитрила.

Стадия 5: (S)-4-(((2-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту синтезировали так же, как описано в методике С, используя (S)-4-амино-3-гидроксибутановую кислоту. <sup>1</sup>H ЯМР

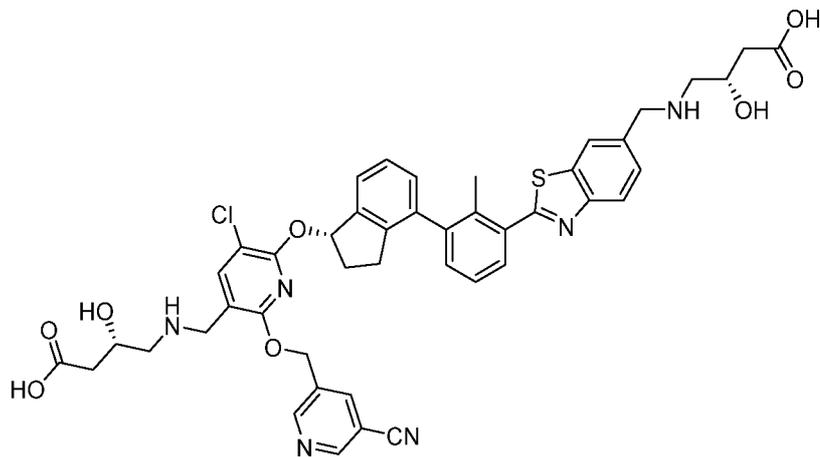


**Пример 395: (S)-4-(((2-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-циано-пиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксидбутановая кислота**



5 Синтезировали аналогично примеру 393, используя соответствующий гетероциклический бромальдегид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (дд, J = 6,0, 2,0 Гц, 2H), 8,90 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 8,46 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 7,48 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,35 (д, J = 10,1 Гц, 4H), 4,27 (с, 2H), 4,14 (д, J = 23,4 Гц, 5H), 3,00 (д, J = 16,5 Гц, 2H), 2,85 (д, J = 11,1 Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,40 – 2,33 (м, 3H), 2,25  
10 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 864,3; найдено: 864,0.

**Пример 396: (S)-4-(((2-(3-((S)-1-((5-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-3-хлор-6-((5-циано-пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-2-метилфенил)бензо[d]тиазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксидбутановая кислота**



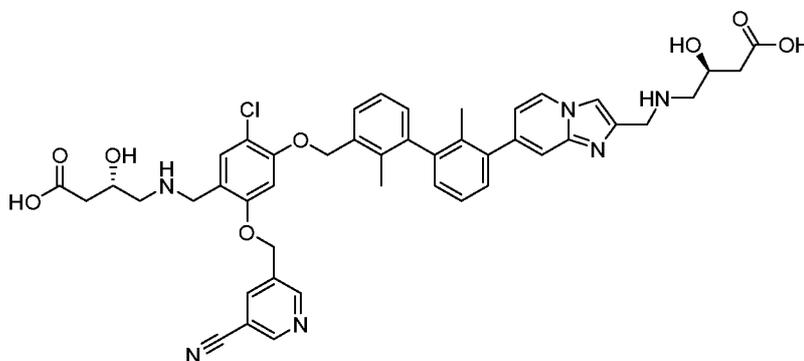
15 Стадия 1: (S)-5-(((2-((4-(3-бром-2-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-хлор-4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)никотинитрил (40 мг, 0,07 ммоль), растворенный в 1,4-диоксане (8 мл), обрабатывали бис(пинаколато)дибором (27 мг, 0,11 ммоль), дихлоридом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (6 мг, 0,007 ммоль) и ацетатом калия (21 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной  
20 температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический

слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением (S)-5-(((5-хлор-3-формил-6-((4-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрила.

5 Стадия 2: 2-бромбензо[d]тиазол-6-карбальдегид (25 мг, 0,10 ммоль) и (S)-5-(((5-хлор-3-формил-6-((4-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил (40 мг, 0,06 ммоль), суспендированные в 2-метилтетрагидрофуране (2 мл), обрабатывали дихлоридом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (6 мг, 0,007 ммоль) и 2 М раствором карбоната натрия (90 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110 °C  
10 в течение 90 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением (S)-5-(((5-хлор-3-формил-6-((4-(3-(6-формилбензо[d]тиазол-2-ил)-2-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрила.

15 Стадия 3: (S)-4-(((2-(3-((S)-1-((5-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-3-хлор-6-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-2-метилфенил)бензо[d]тиазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановую кислоту получали с использованием общей методики C восстановительного аминирования, используя (S)-4-амино-3-гидроксипропановую кислоту. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,69 (с, 2H),  
20 8,45 (с, 1H), 8,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 – 7,75 (м, 1H), 7,70 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 – 7,32 (м, 1H), 7,32 – 7,25 (м, 1H), 7,23 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,58 (с, 4H), 4,32 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 4,17 (с, 5H), 3,07 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,69 (с, 1H), 2,39 – 2,34 (м, 2H), 2,31 (д, J = 9,9 Гц, 5H), 1,95 (с, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 863,3; найдено: 863,0.

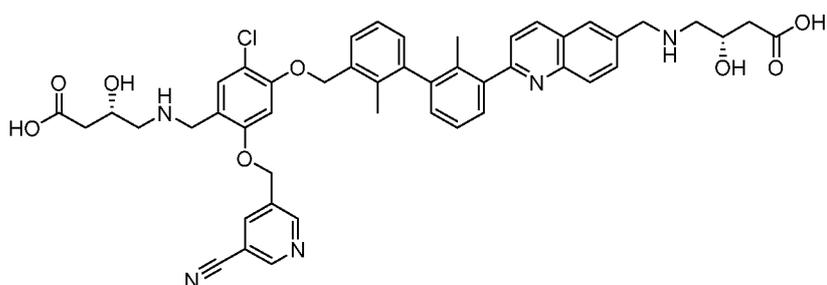
25 **Пример 397: (S)-4-(((7-(3'-((4-(((S)-3-карбокси-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота**



Указанное в заголовке соединение получали таким же образом, как пример 393, используя  
30 7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбальдегид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (дд, J = 6,3, 2,0

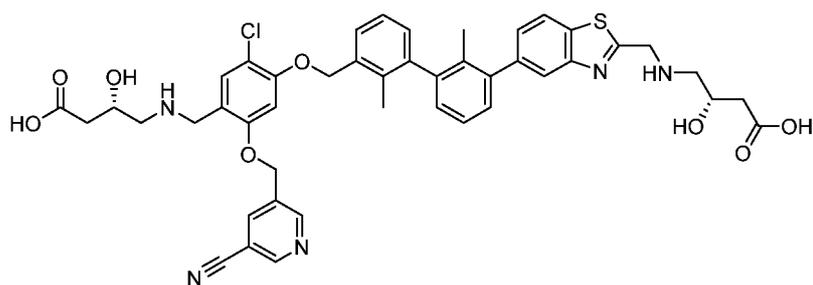
Гц, 2H), 8,56 (с, 2H), 8,46 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,55 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J = 17,2, 14,8, 7,5 Гц, 4H), 6,49 (с, 3H), 5,54 (с, 3H), 5,34 (д, J = 17,4 Гц, 4H), 4,30 (с, 2H), 4,13 (с, 5H), 3,09 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 2,91 (д, J = 60,1 Гц, 5H), 2,36 (дд, J = 8,0, 6,1 Гц, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,92 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>: 833,3; найдено: 833,4.

- 5 **Пример 398: (S)-4-(((2-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)хинолин-6-ил)метил)амино)-3-гидроксидбутановая кислота**



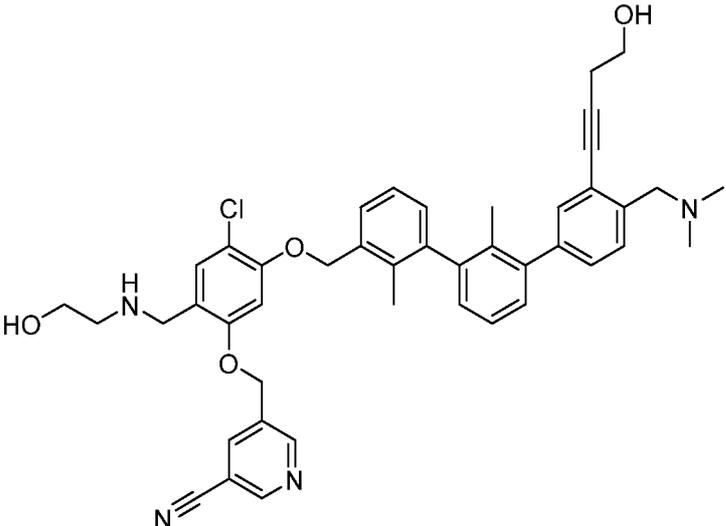
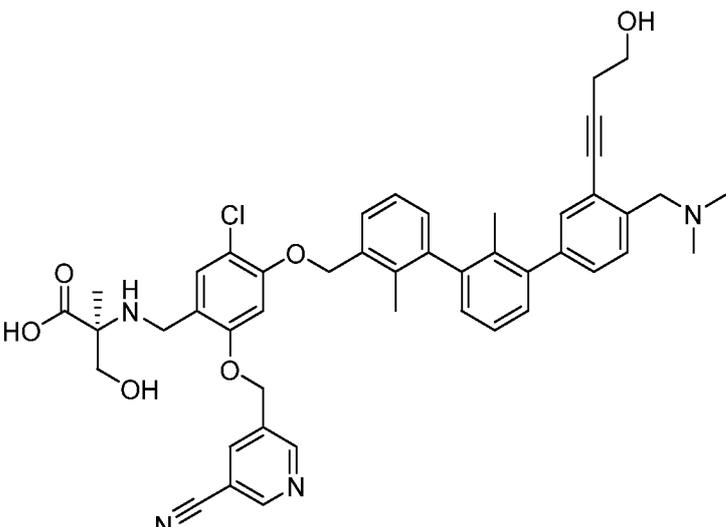
- 10 Указанное в заголовке соединение получали таким же образом, как пример 393, используя 2-хлорхинолин-6-карбальдегид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (дд, J = 5,3, 2,1 Гц, 3H), 8,57 (с, 2H), 8,46 (дд, J = 5,4, 3,3 Гц, 2H), 8,14 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53 - 7,46 (м, 2H), 7,42 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,10 (м, 3H), 5,56 (с, 3H), 5,34 (д, J = 13,5 Гц, 4H), 4,38 (с, 2H), 4,23 - 4,05 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,90 (с, 4H), 2,11 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,10 (д, J = 6,1 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>47</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: 844,3; найдено: 844,3.

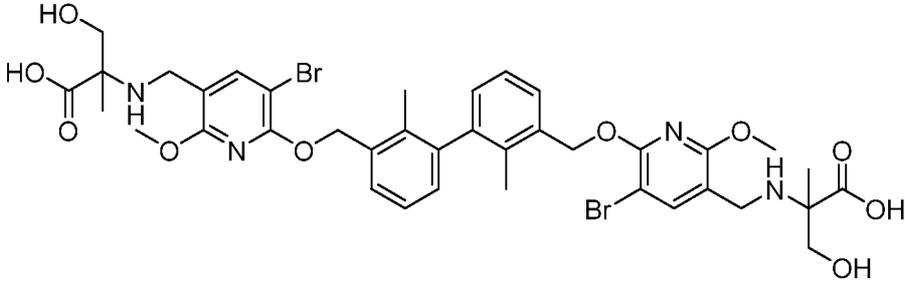
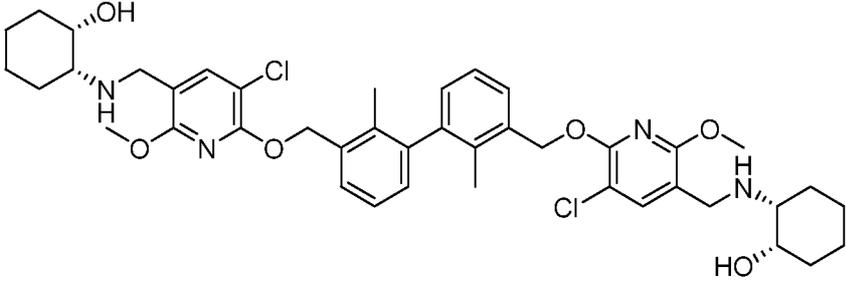
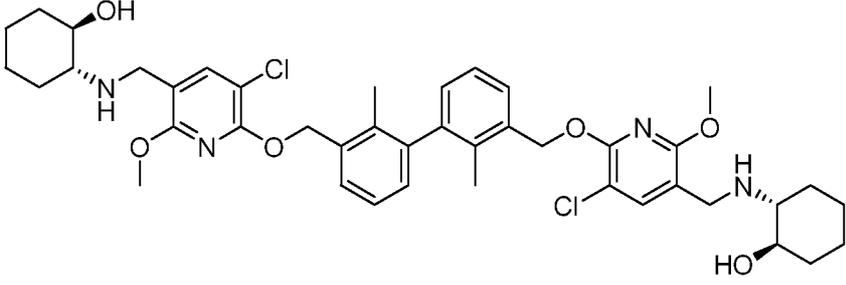
- 15 **Пример 399: (S)-4-(((5-(3'-((4-(((S)-3-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)феноксид)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)амино)-3-гидроксидбутановая кислота**

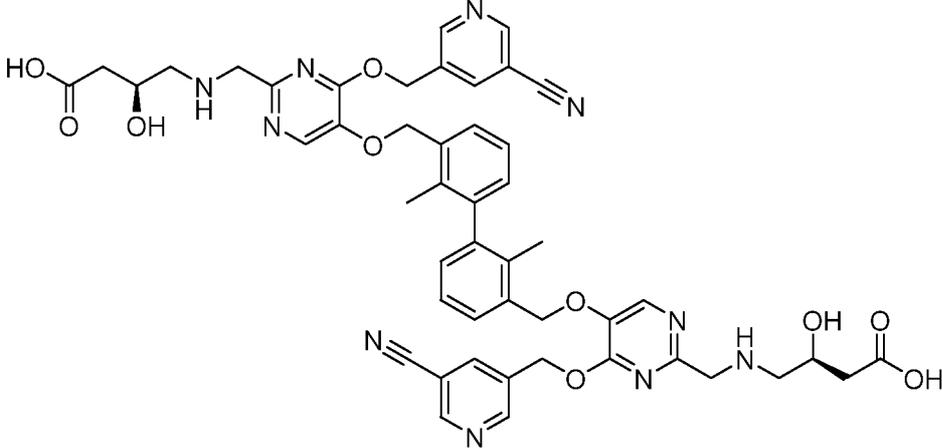
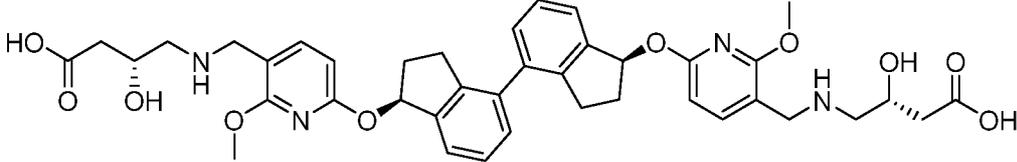
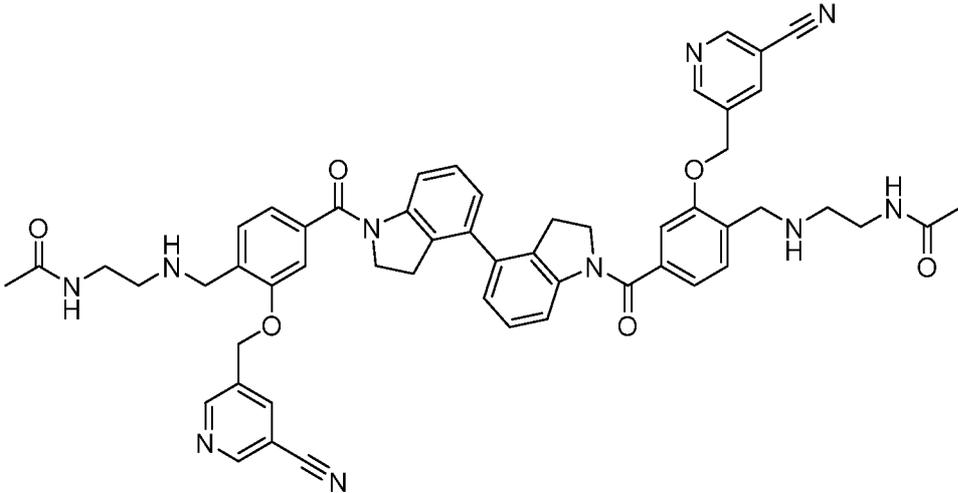


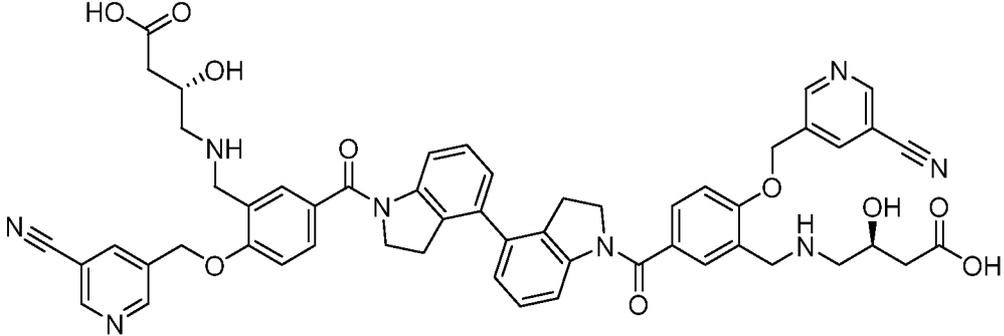
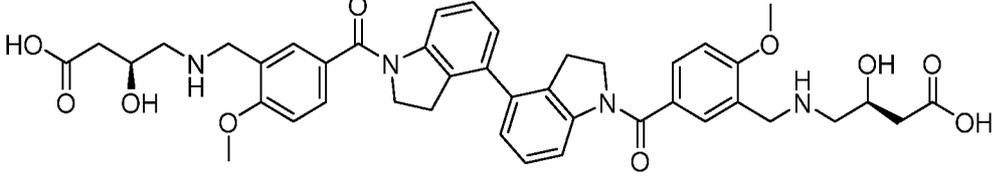
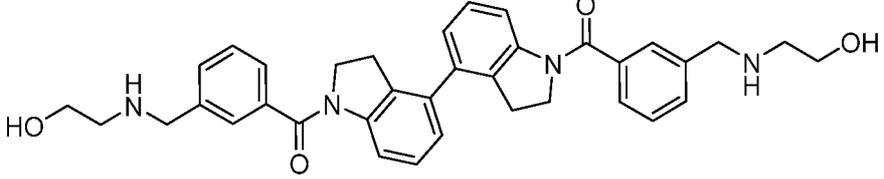
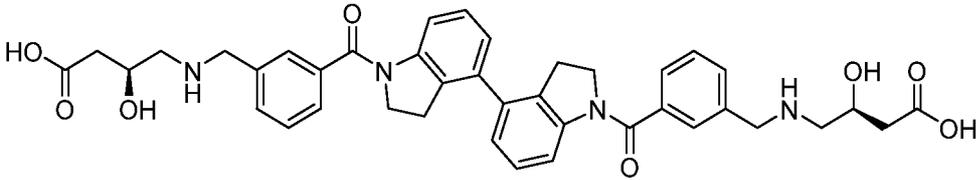
- 20 Указанное в заголовке соединение получали таким же образом, как пример 393, используя 5-бромбензо[d]тиазол-2-карбальдегид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,44 (д, J = 66,6 Гц, 2H), 9,02 (дд, J = 6,2, 2,1 Гц, 2H), 8,58 (с, 2H), 8,24 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,43 (м, 3H), 7,41 - 7,23 (м, 3H), 7,22 - 7,06 (м, 3H), 5,55 (с, 2H), 5,34 (д, J = 17,4 Гц, 4H), 4,77 (с, 2H), 4,12 (с, 5H), 3,24 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,83 (с, 2H), 2,36 (ддд, J = 18,1, 15,5, 6,9 Гц, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,88 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 850,3; найдено: 850,3.

Следующие соединения получали согласно использованным в настоящем документе способам с использованием подходящего исходного вещества.

Пример №	Структура
400	<p>5-((4-хлор-5-((4''-((диметиламино)метил)-3''-(4-гидроксипропан-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенокси)метил)никотинитрил</p> 
401	<p>(S)-2-((5-хлор-2-((5-циано-2-пиридин-3-ил)метокси)-4-((4''-((диметиламино)метил)-3''-(4-гидроксипропан-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)метокси)бензил)амино)-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота</p> 

Пример №	Структура
402	<p>2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-бром-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидрокси-2-метилпропановая кислота)</p> 
404	<p>(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклогексан-1-ол)</p> 
405	<p>(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(циклогексан-1-ол)</p> 

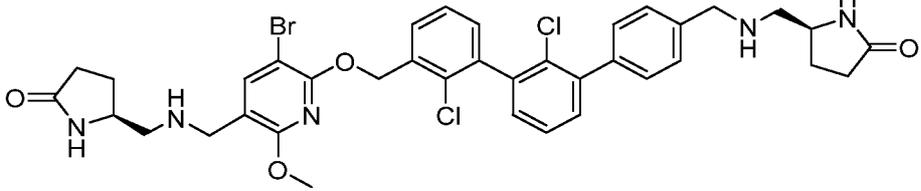
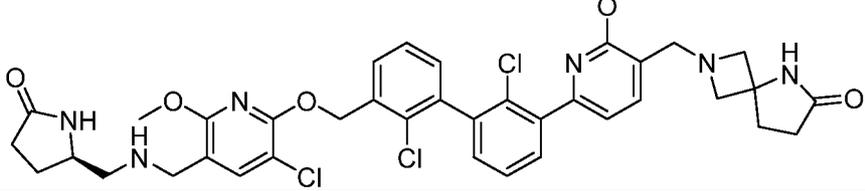
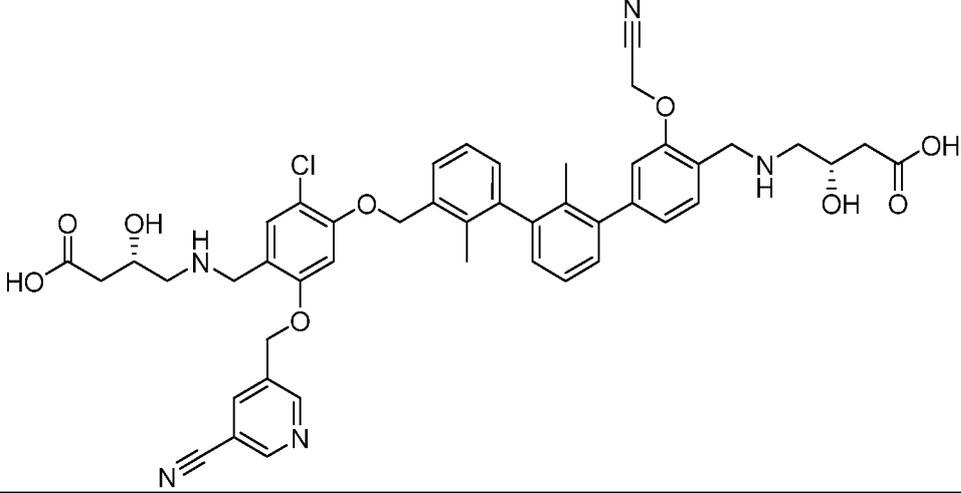
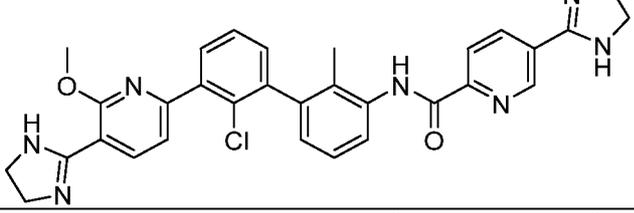
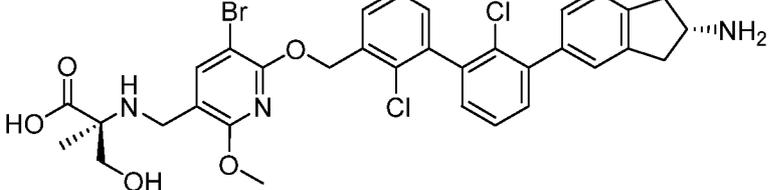
Пример №	Структура
406	<p>(3S,3'S)-4,4'-(((2,2'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(4-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)пиримидин-5,2-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)</p> 
407	<p>(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксипиримидин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)</p> 
408	<p>N,N'-((((([4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))диацетамид</p> 

Пример №	Структура
409	<p>(3<i>S</i>,3'<i>S</i>)-4,4'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-5,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)</p> 
410	<p>(3<i>S</i>,3'<i>S</i>)-4,4'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(2-метокси-5,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)</p> 
411	<p>[4,4'-бииндолин]-1,1'-диилбис((3-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенил)метанон)</p> 
412	<p>(3<i>S</i>,3'<i>S</i>)-4,4'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(3,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)</p> 
413	<p>(<i>S</i>)-4-гидрокси-1-(4-(1'-(4-(((<i>R</i>)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-2-метилбензоил)-[4,4'-бииндолин]-1-карбонил)-3-метилбензил)пирролидин-2-он[4,4'-бииндолин]-1,1'-диилбис(фенилметанон)</p>
414	<p>[4,4'-бииндолин]-1,1'-диилбис((4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)фенил)метанон)</p>

Пример №	Структура
415	<p>(3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(4-метил-3,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)</p>
416	<p>(S)-4-гидрокси-1-(3-(1'-(5-(((R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-2-метилбензоил)-[4,4'-бииндолин]-1-карбонил)-4-метилбензил)пирролидин-2-он</p>
417	<p>(S)-3-гидрокси-4-((3-(1'-(5-(((S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-2-метилбензоил)-[4,4'-бииндолин]-1-карбонил)-4-метилбензил)амино)бутановая кислота</p>
418	<p>(3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(3-метил-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)</p>
419	<p>(S)-3-гидрокси-4-((4-(1'-(4-(((S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-2-метилбензоил)-[4,4'-бииндолин]-1-карбонил)-3-метилбензил)амино)бутановая кислота</p>
420	<p>1,1'-((((4,4'-бииндолин]-1,1'-дикарбонил)бис(3-метил-4,1-фенилен))бис(метилен))бис(пирролидин-2-он)</p>
422	<p>(2R,2'R)-2,2'-((((6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3'-диил))бис(метилен))бис(азандиил))дипропанамид</p>

Пример №	Структура
423	<p>(3R,3'R)-4,4'-(((2,2'-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(бензо[d]тиазол-6,2-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксипутановая кислота)</p>

Пример №	Структура
425	
426	
428	
429	
430	

Пример №	Структура
431	
432	
433	
434	
435	

Пример №	Структура
436	
437	
438	
439	

Пример №	Структура
440	
441	
442	
443	
444	

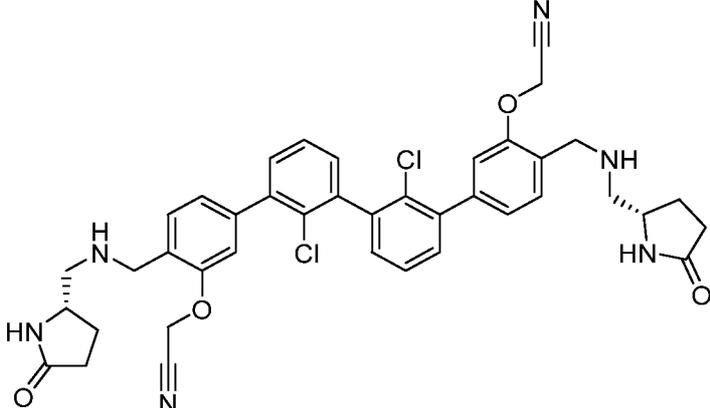
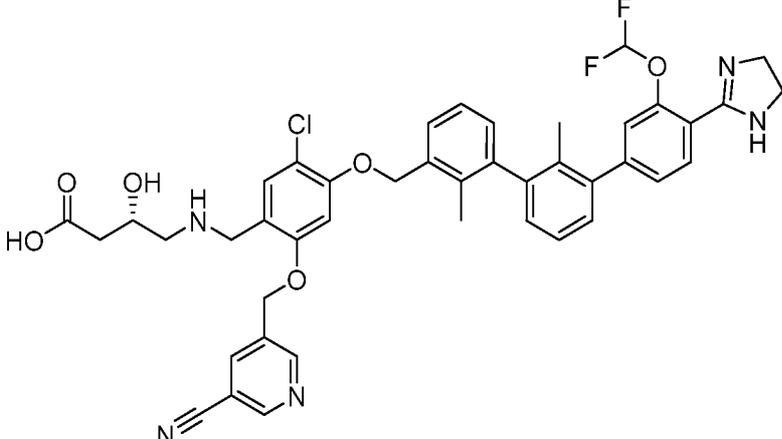
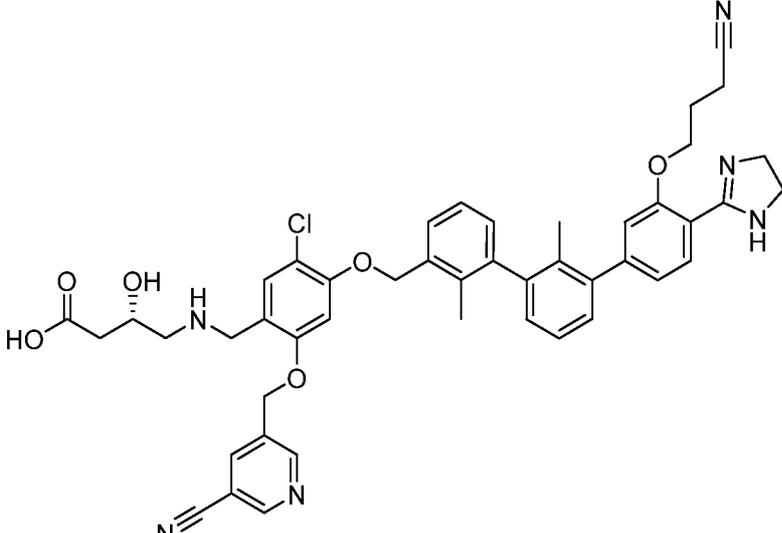
Пример №	Структура
445	
446	
448	
449	

Пример №	Структура
450	
451	
452	
453	
454	

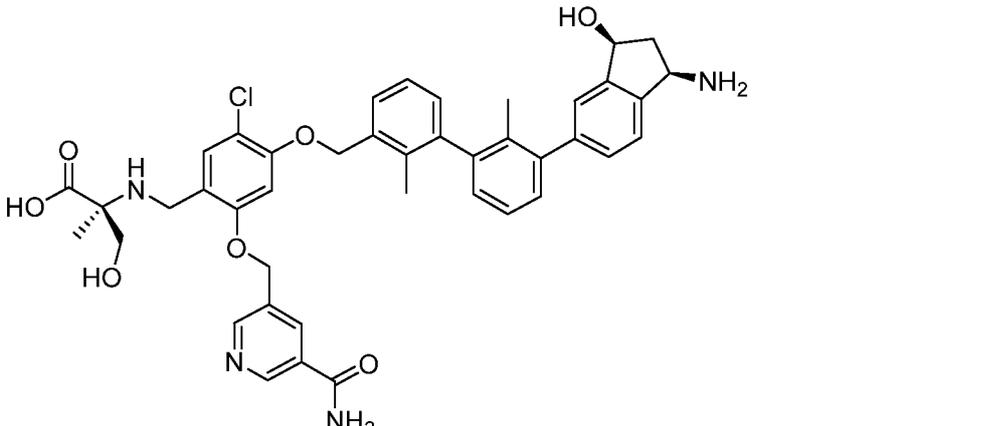
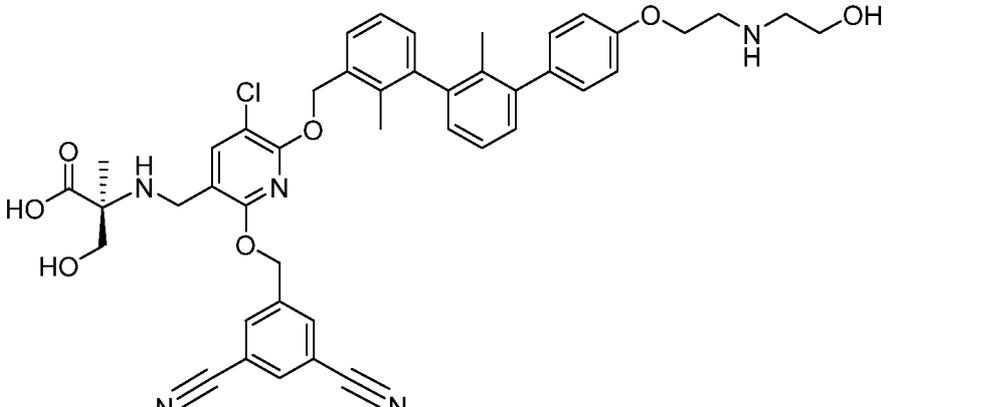
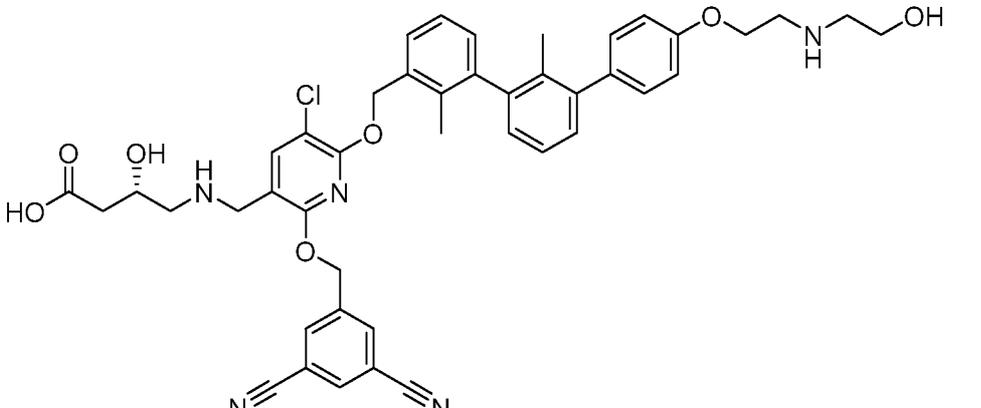
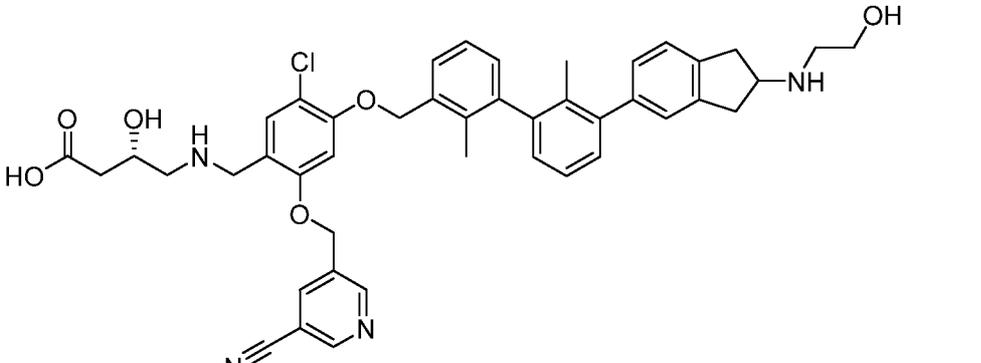
Пример №	Структура
455	
456	
457	
458	

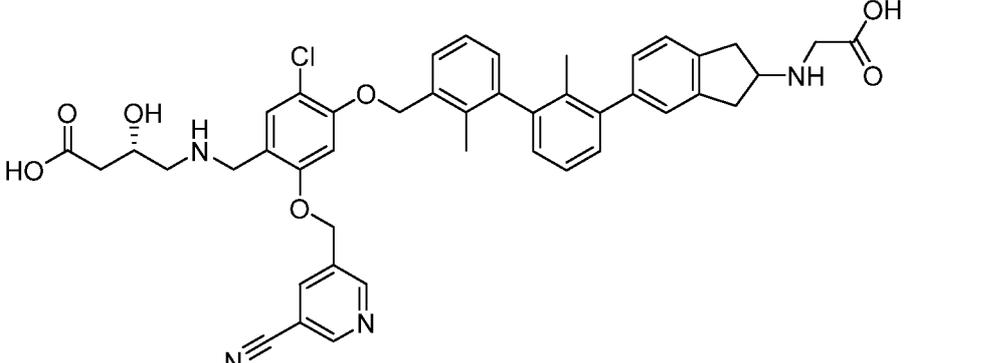
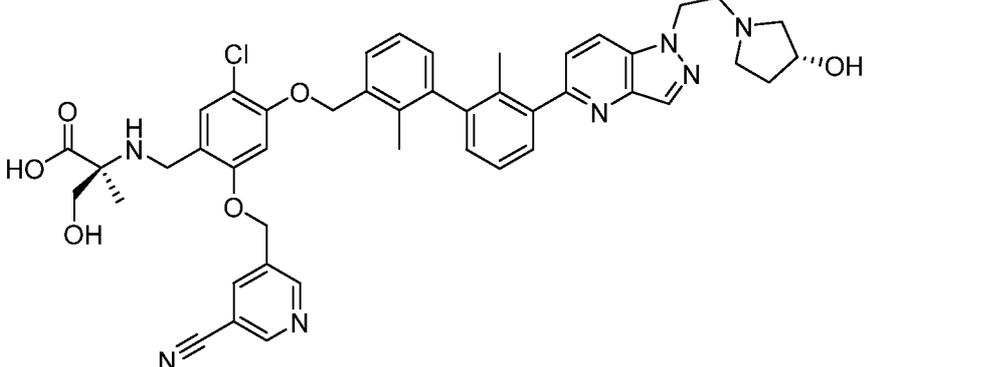
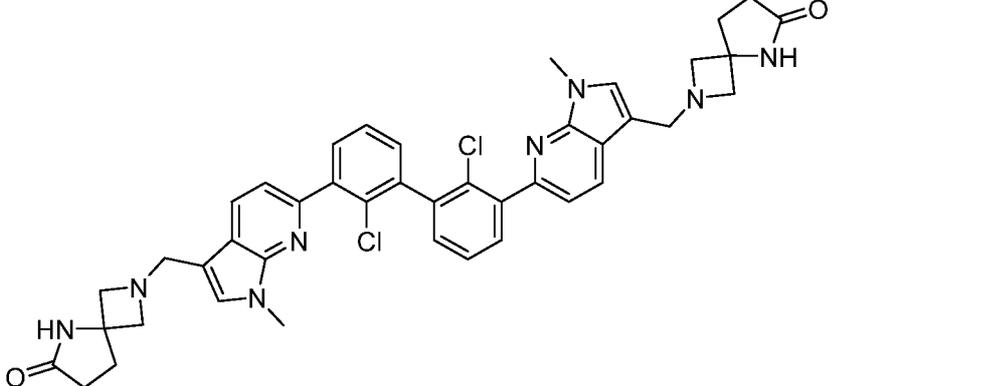
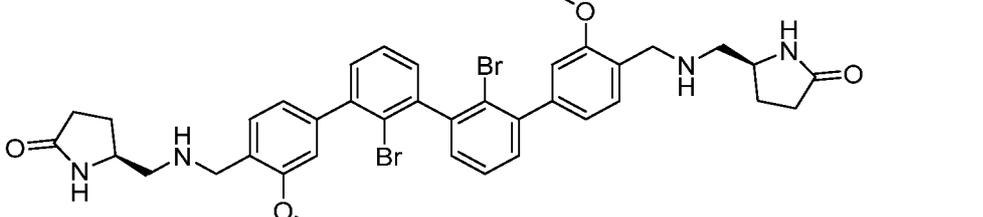
Пример №	Структура
459	

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
460		875,03
461		859,06

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
463		737,17
464		796,31
465		813,17

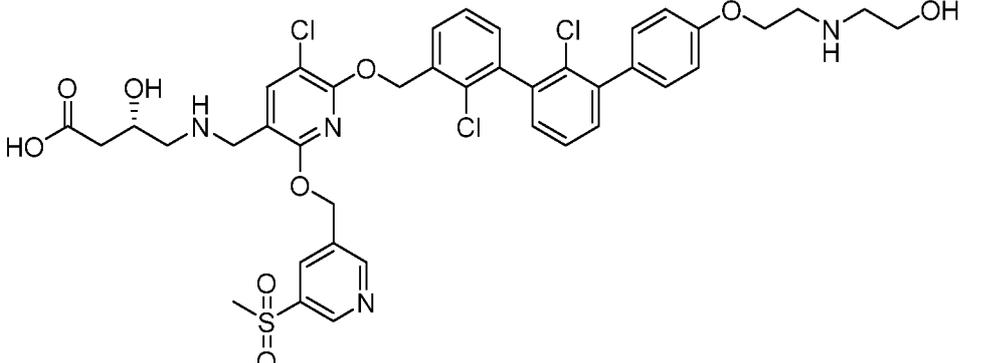
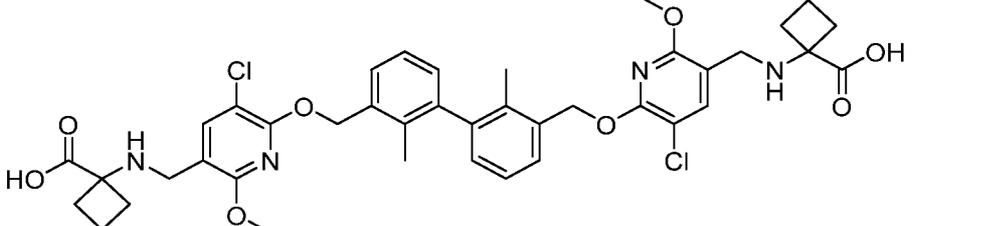
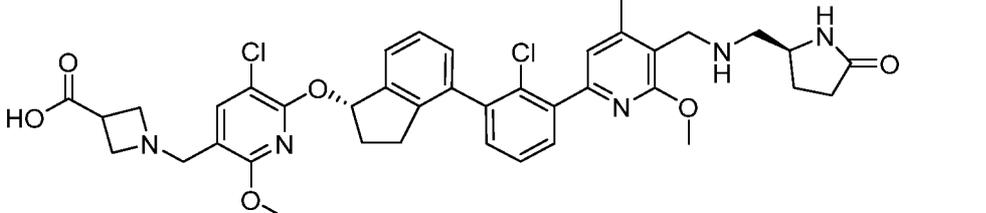
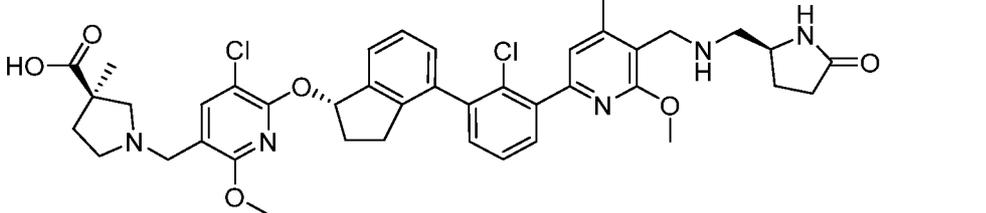
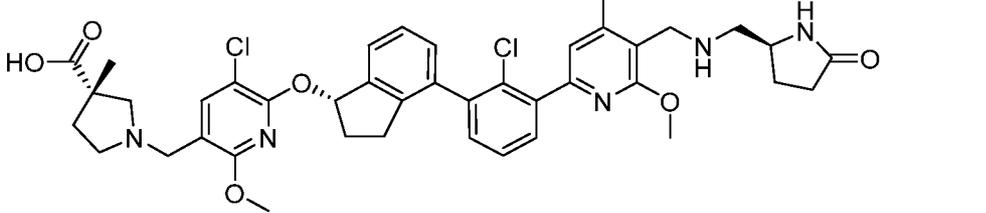
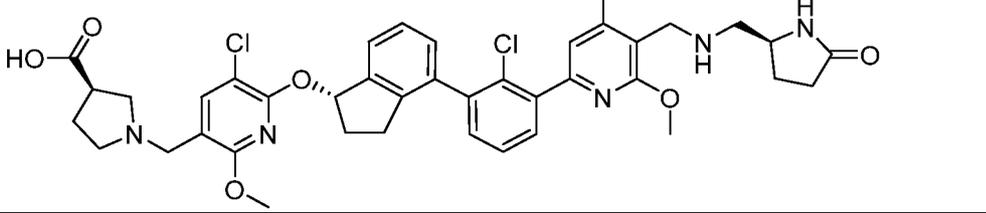
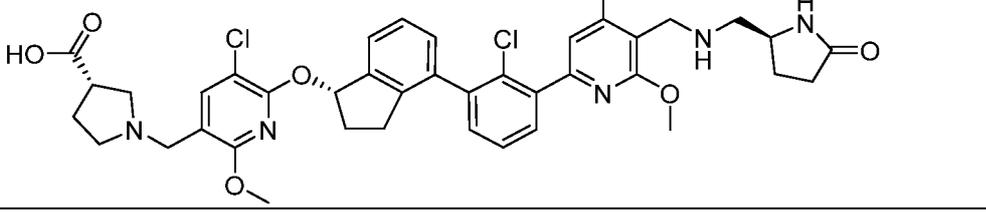
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
466		814,21
467		921,2
468		873,9
469		801,12

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
470		751,3
471		790,3
472		790,3
473		761,1

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
474		775,2
475		816,2
476		759,2
477		775

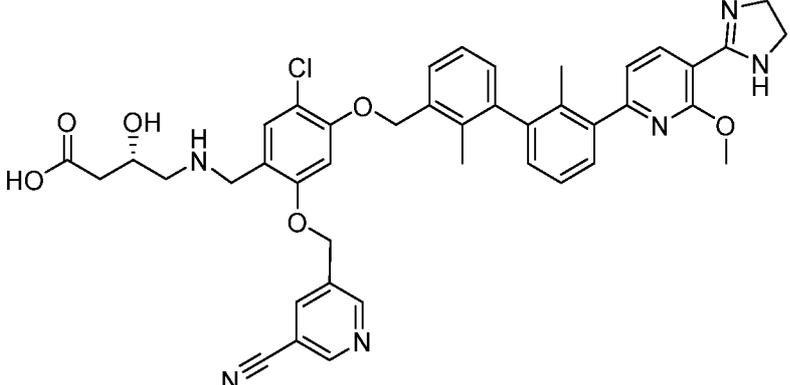
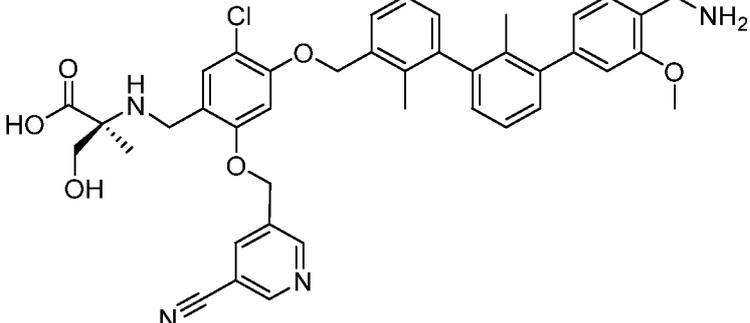
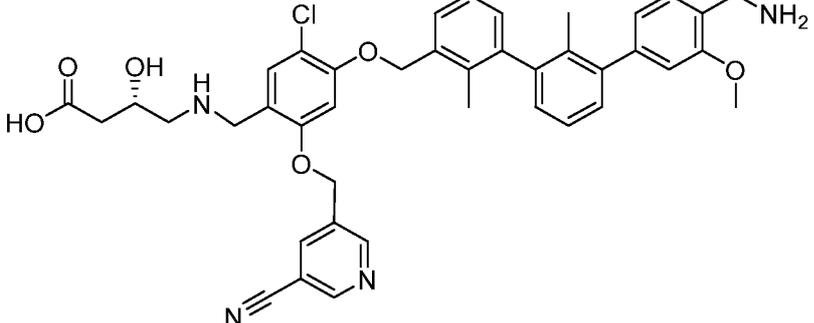
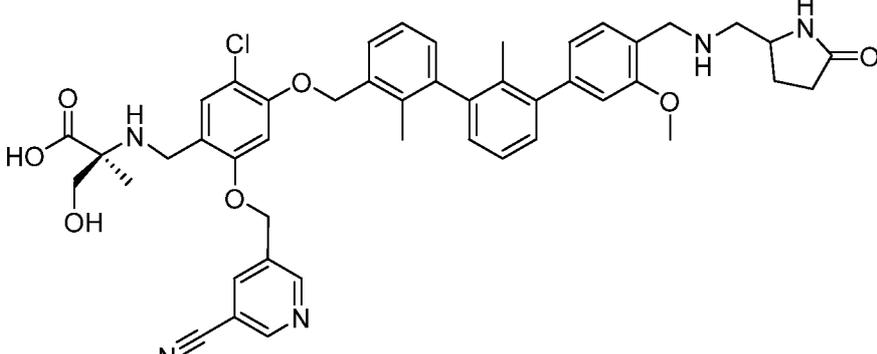
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
478		1117,1
479		1117,1
480		937,2

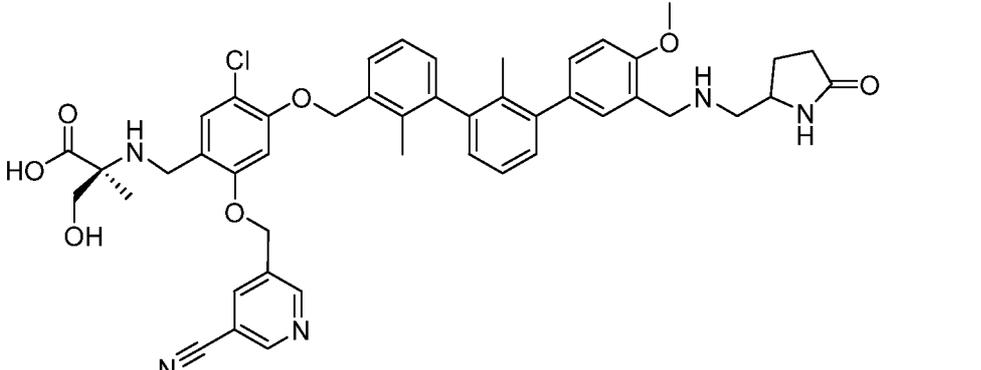
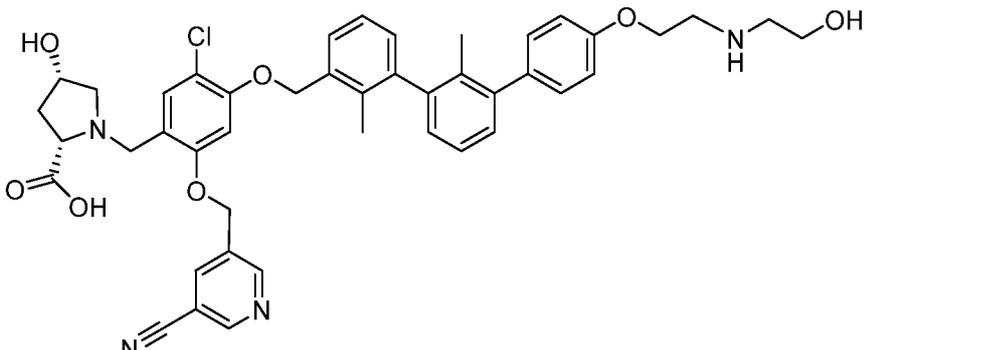
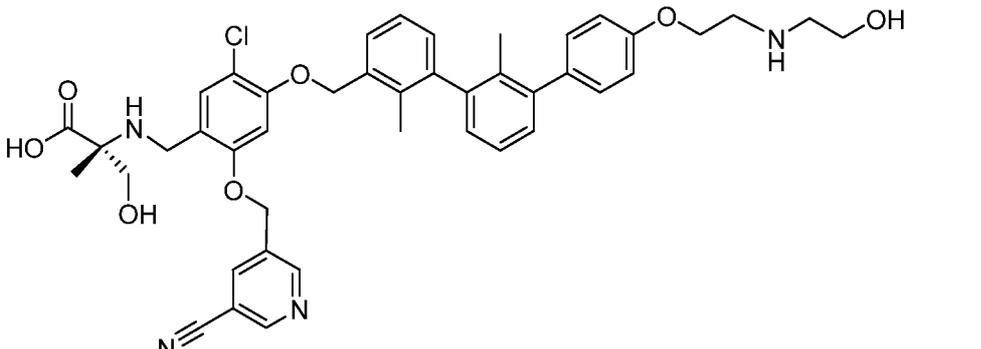
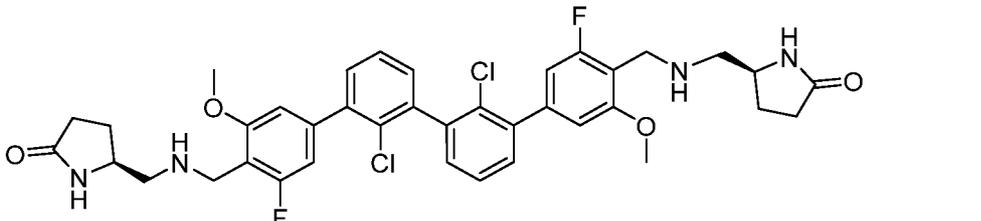
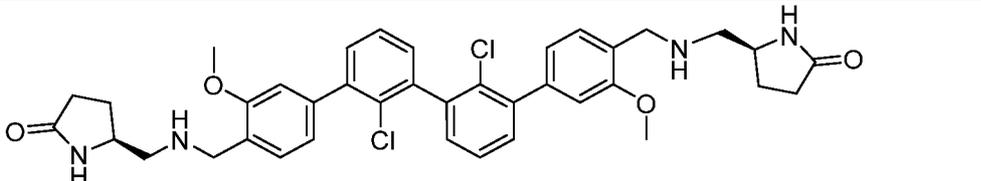


Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
485		859,3
486		779,2
487		745,98
488		773,942
489		773,946
490		759,991
491		759,933

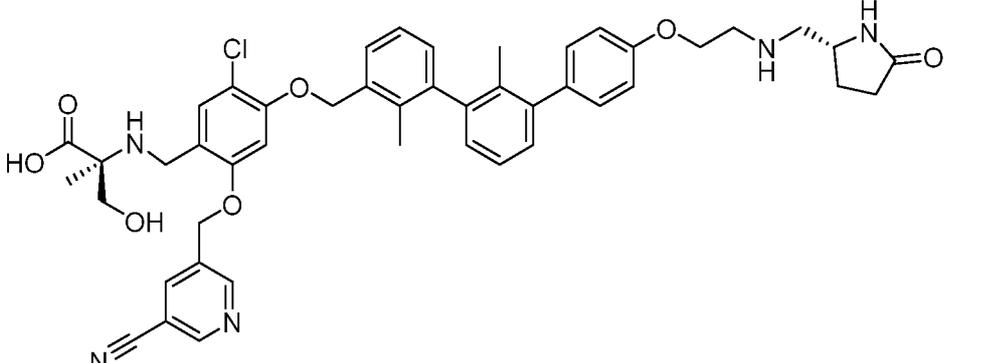
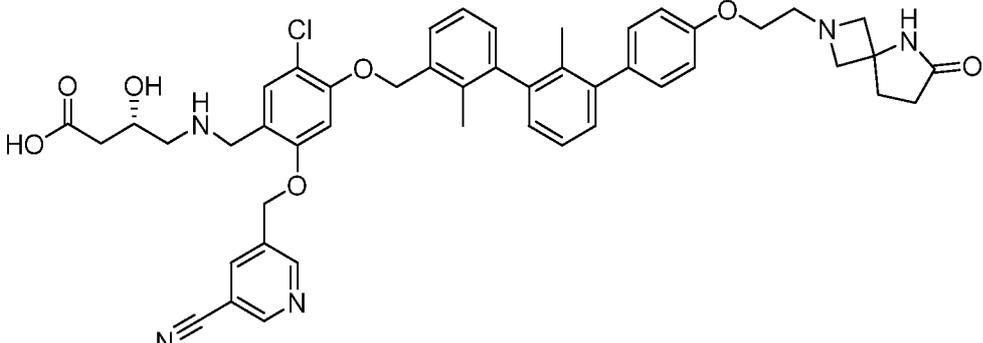
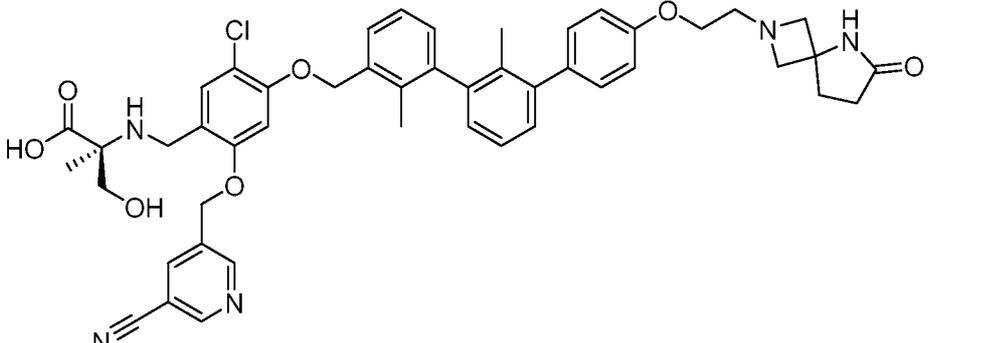
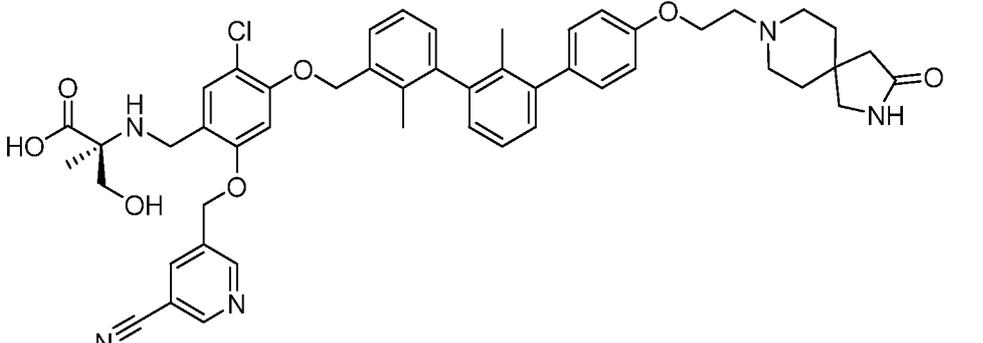
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
497		783,164
498		705,004
499		705,008
500		731,089



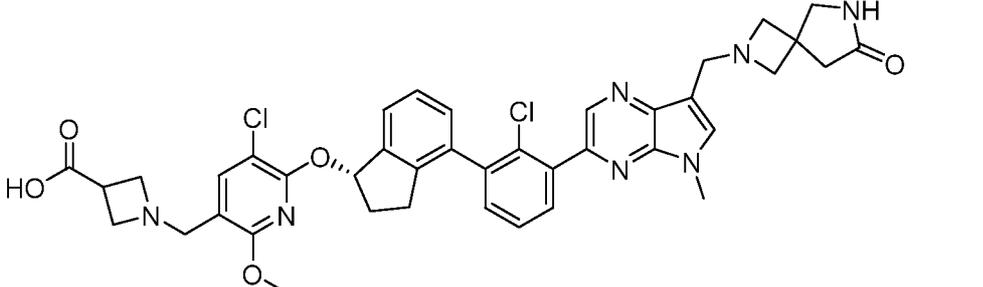
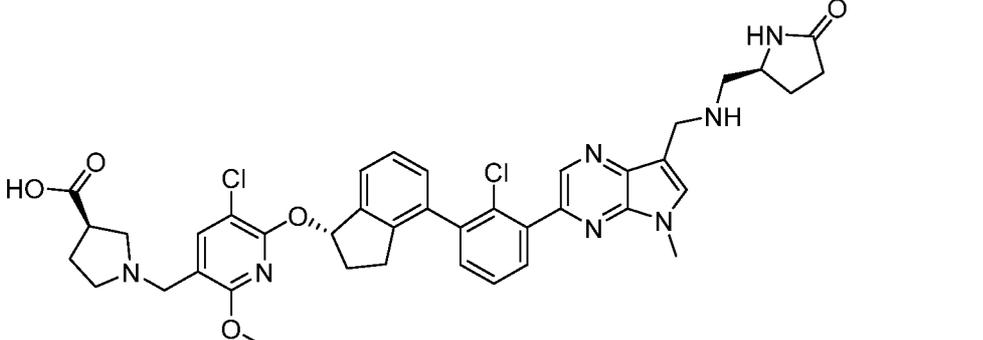
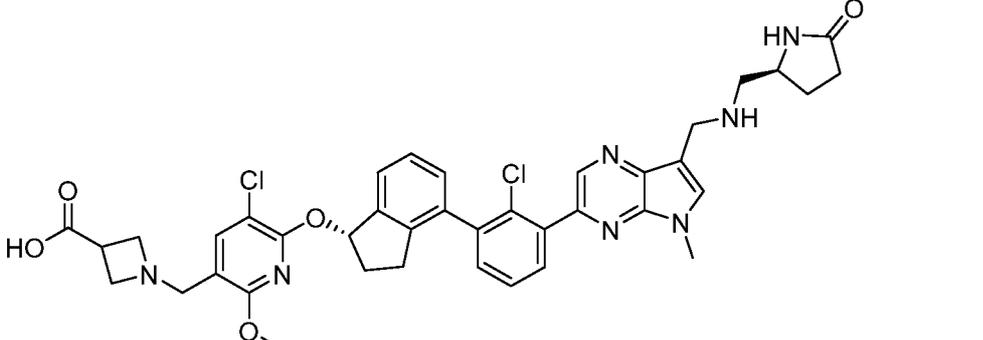
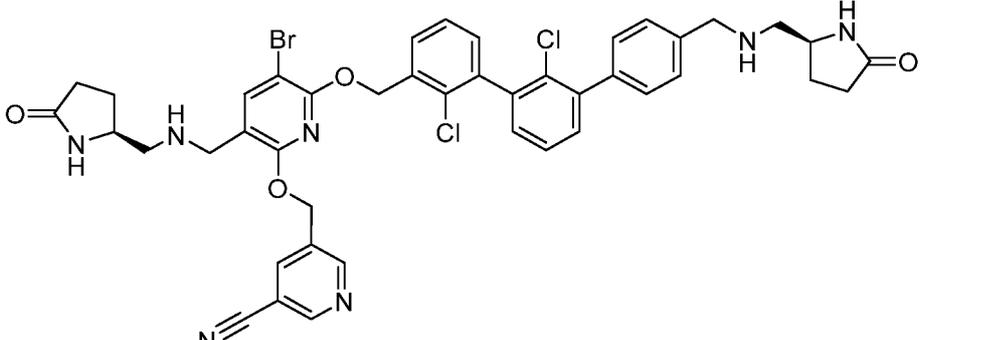
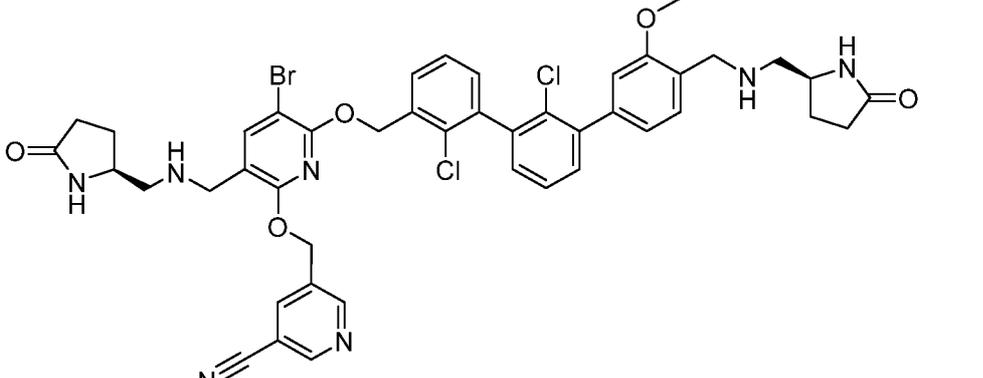
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
505		761,175
506		721,033
507		721,087
508		818,131

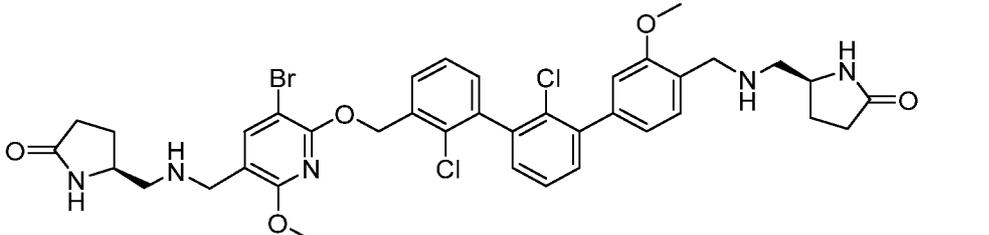
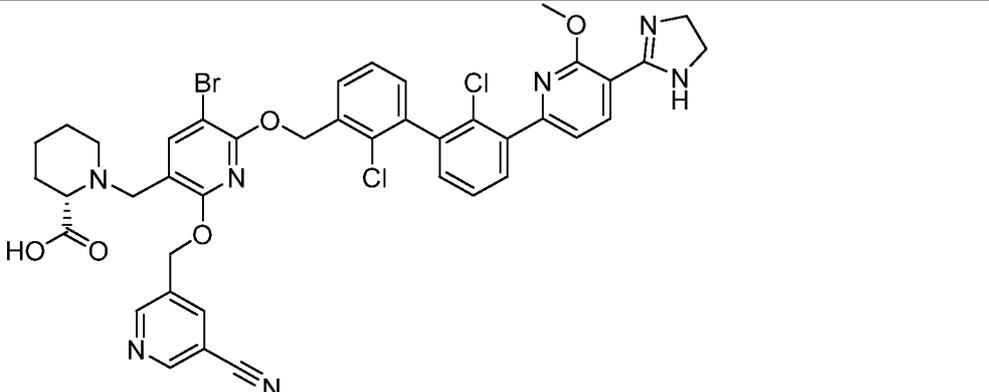
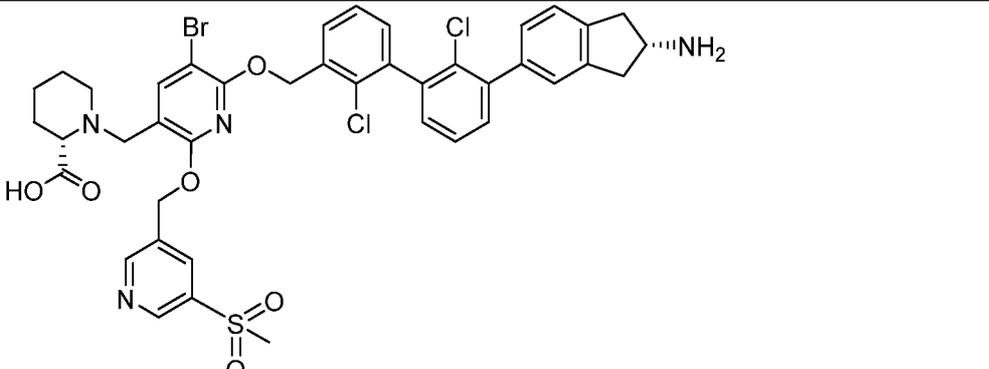
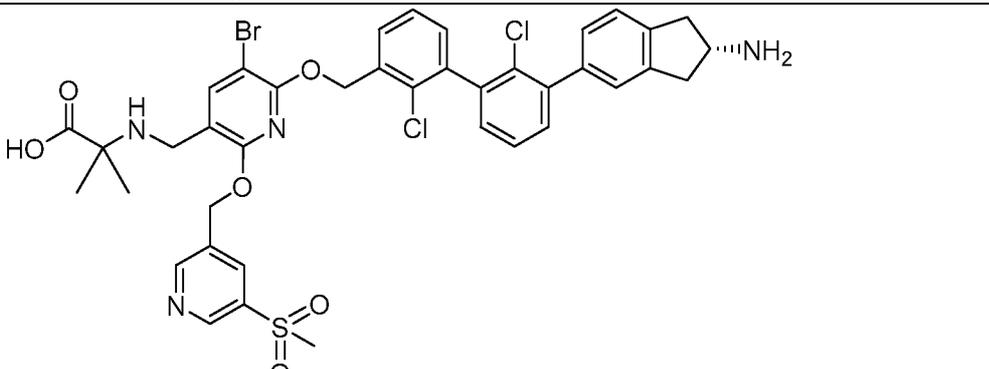
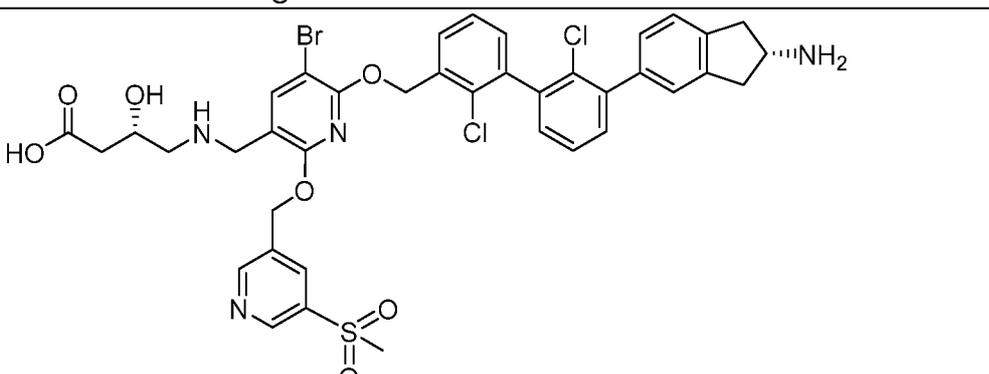
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
509		818,128
510		777,1
511		765,053
512		723,65
513		687,67

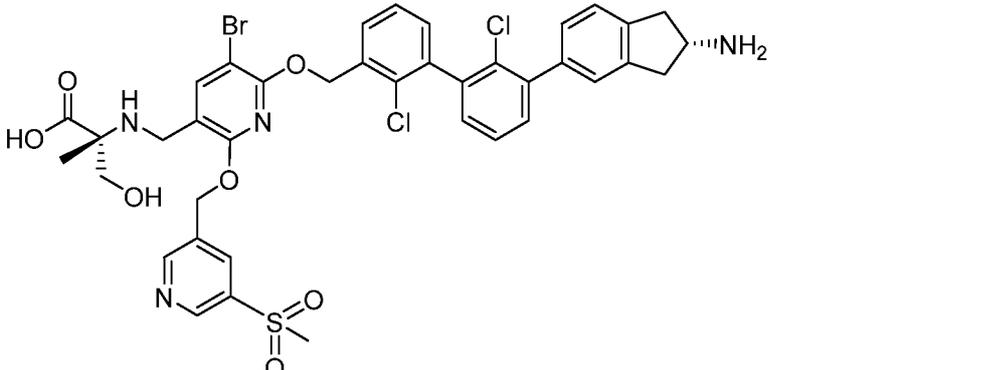
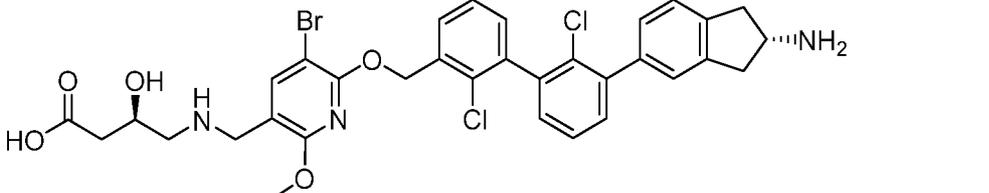
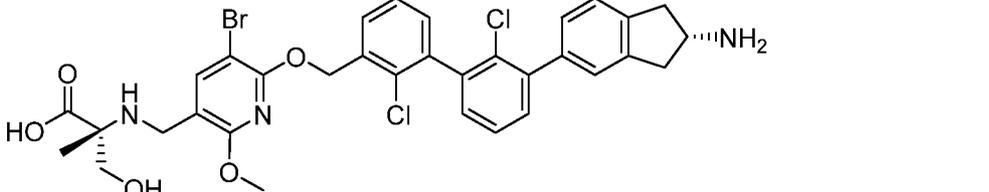
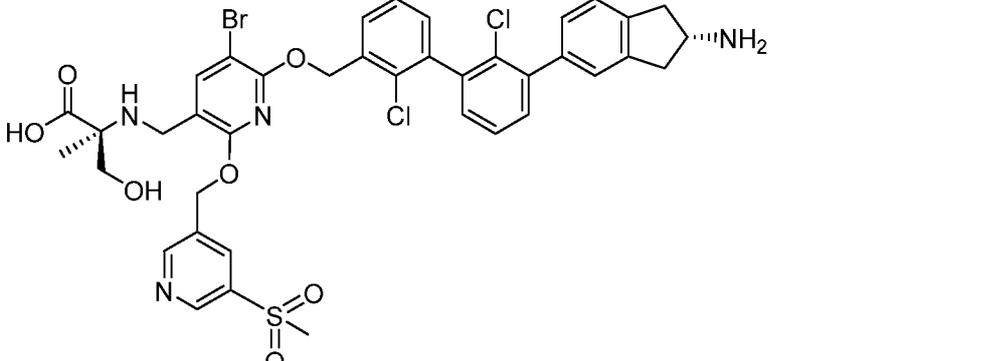
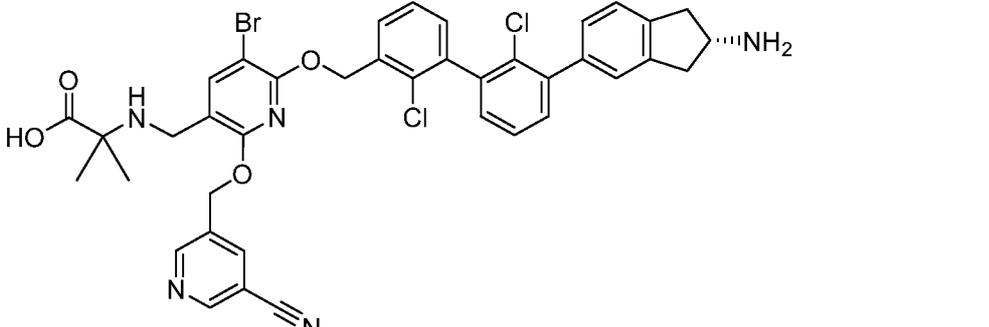
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
514		869,62
515		892,19
516		872,26
517		818,12

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
518		818,1
519		830,12
520		830,07
521		858,05

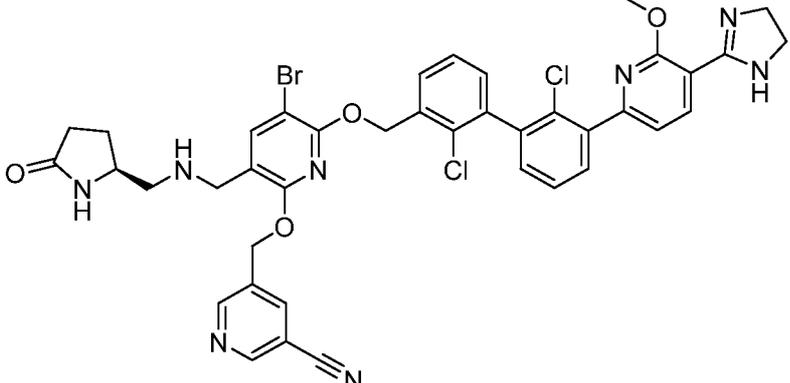
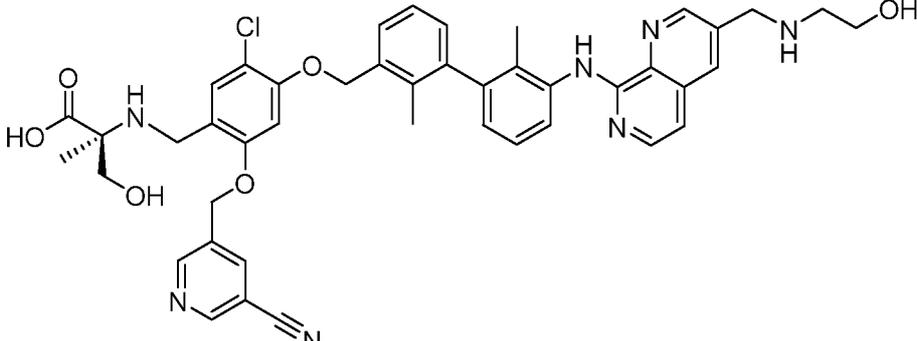
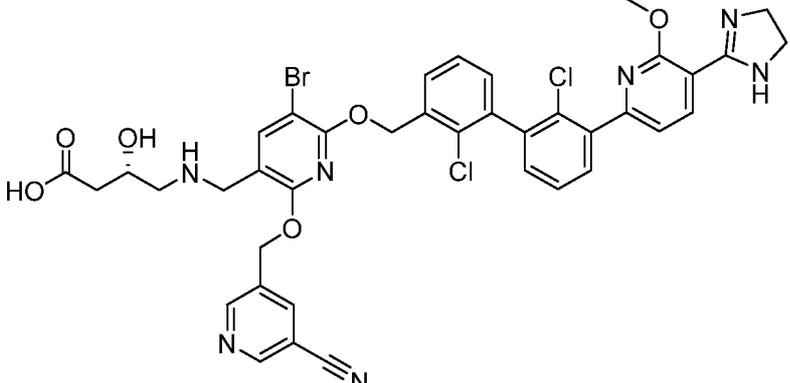
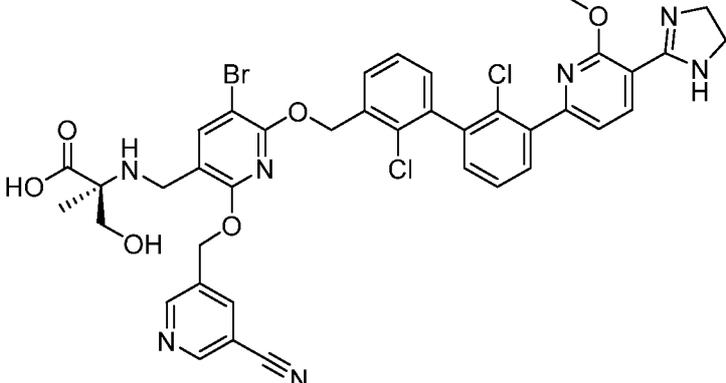
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
522		810,01
523		767,16
524		796,09
525		782,06
526		784,1

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
527		768,05
528		770,07
529		756,04
540		869,99
541		900,02

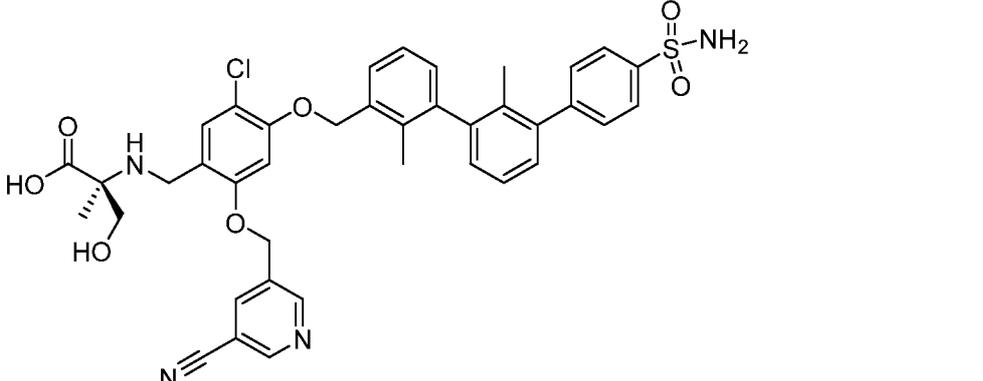
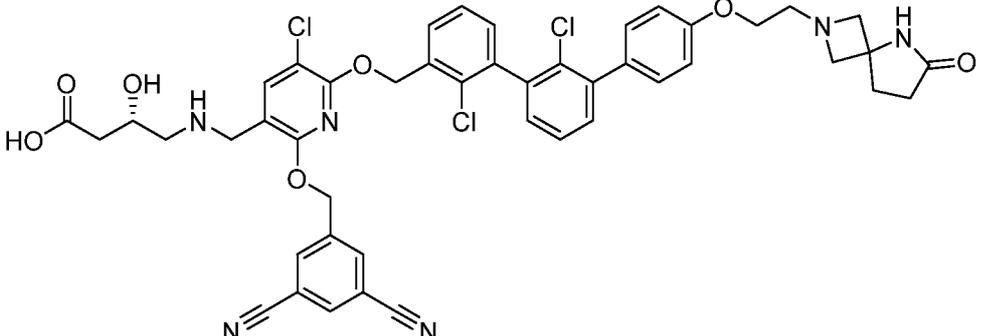
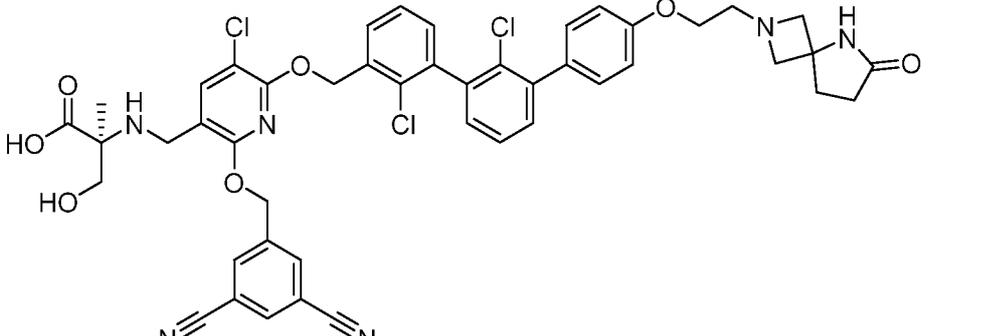
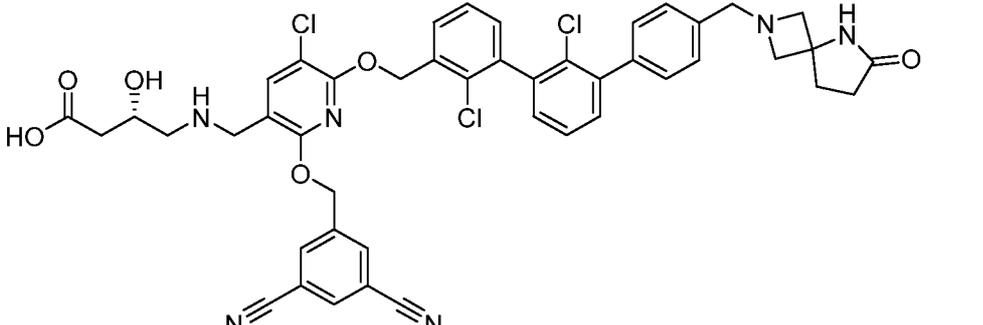
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
542		797,93
543		858,11
544		867,01
545		840,91
546		857

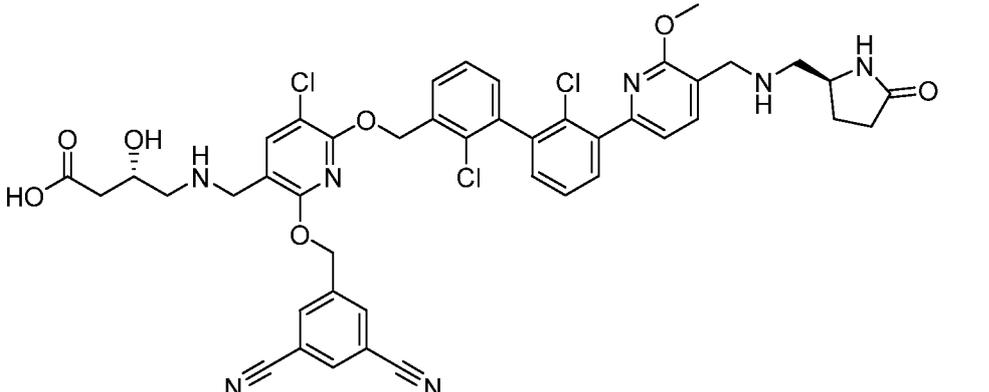
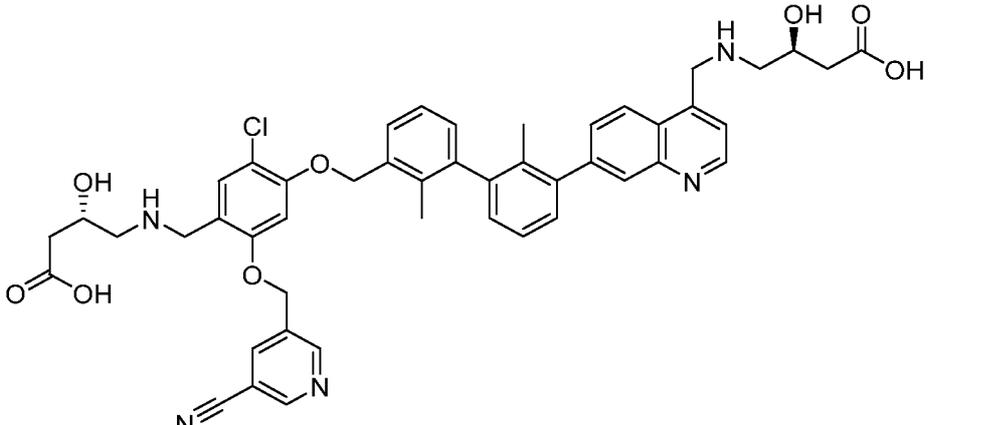
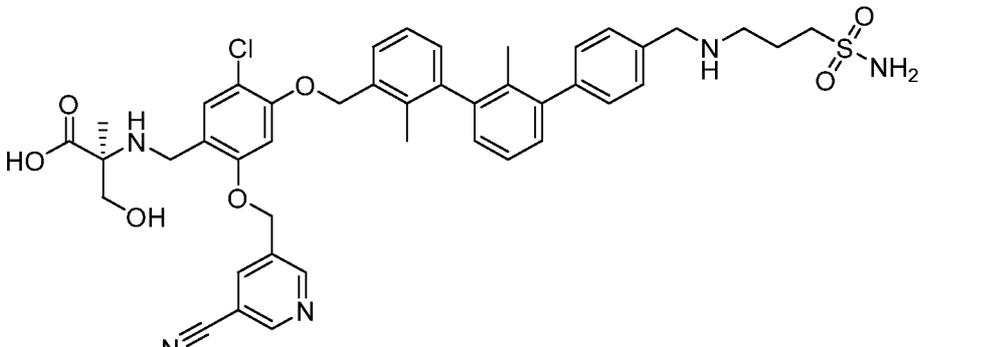
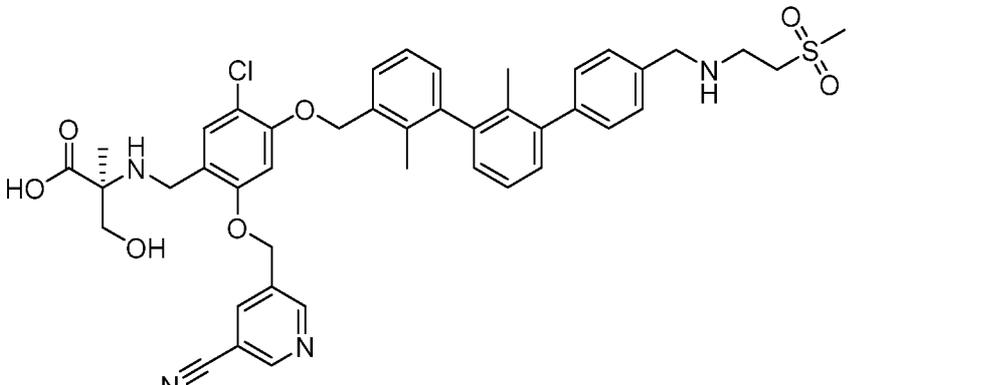
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
547		856,96
548		701,85
549		701,78
550		856,88
551		787,9

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
552		803,99
553		803,91
554		803,85
555		788,07

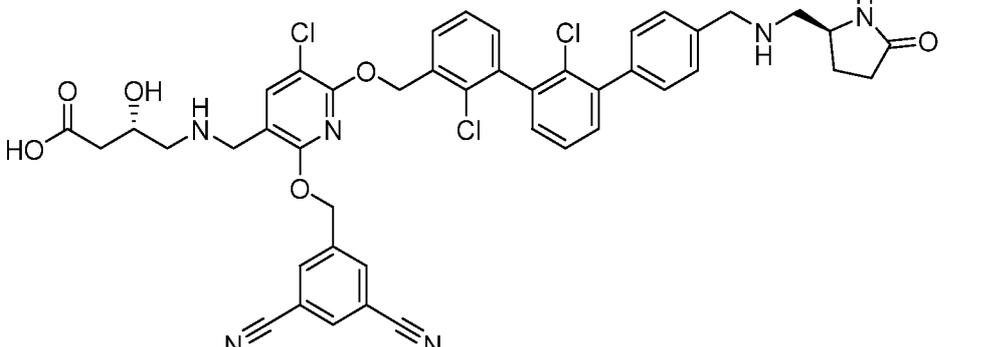
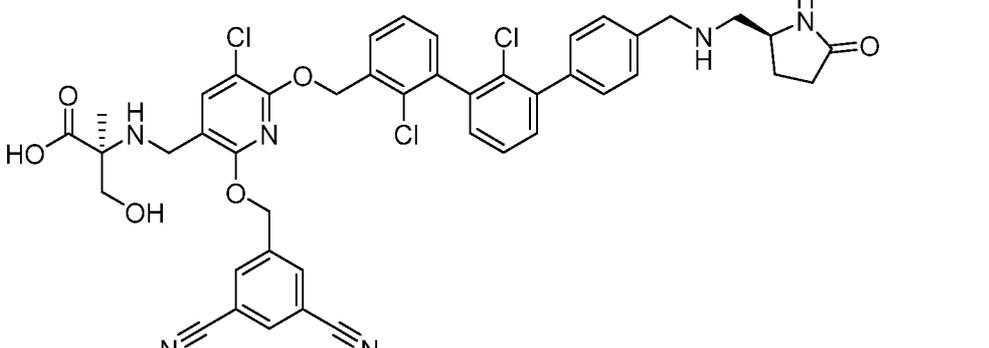
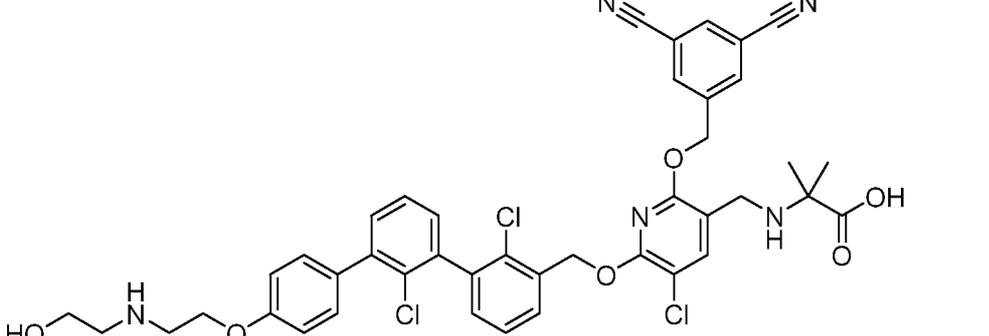
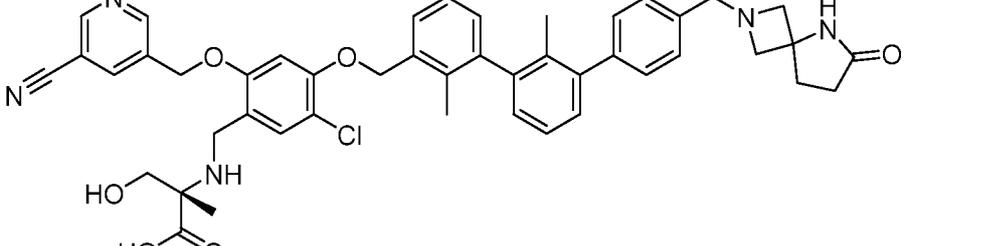
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
556		843,19
557		803,28
558		846,09
559		848,05

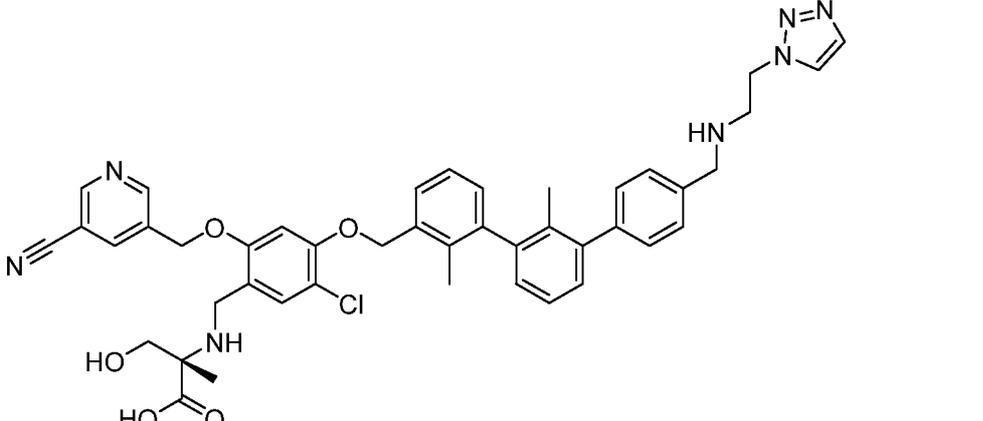
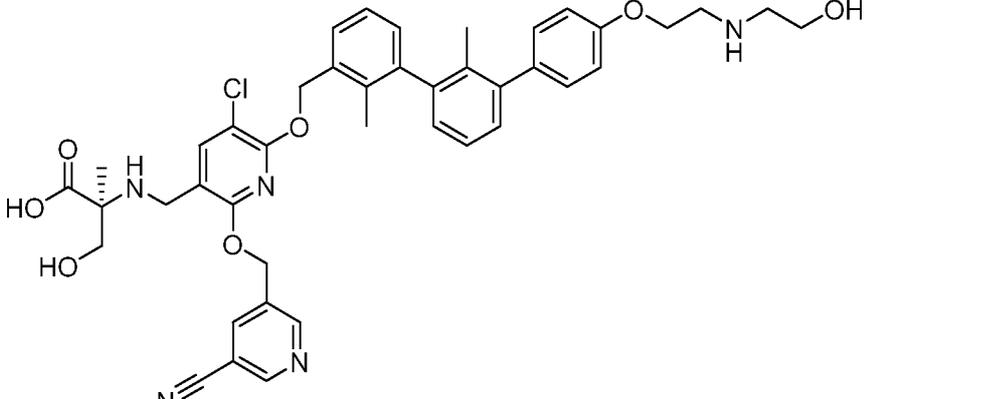
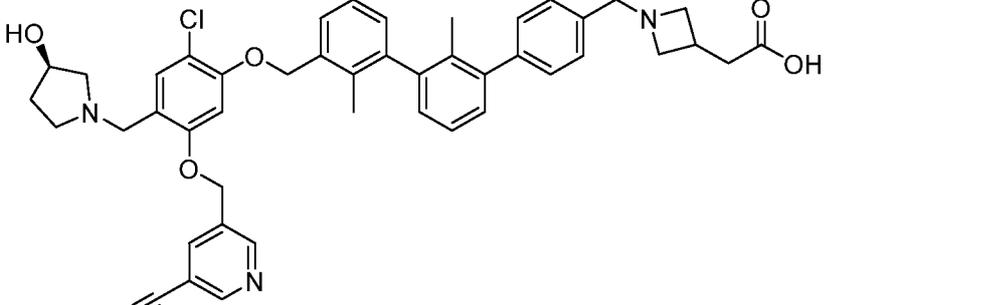
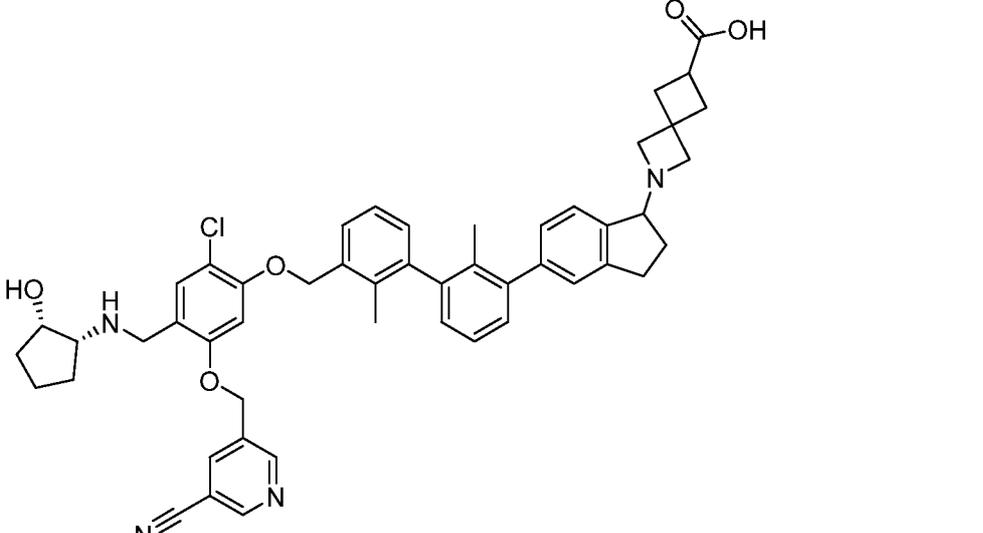


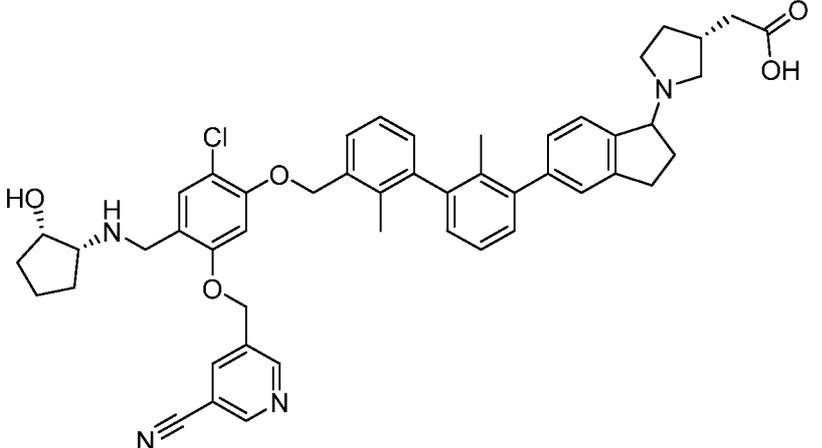
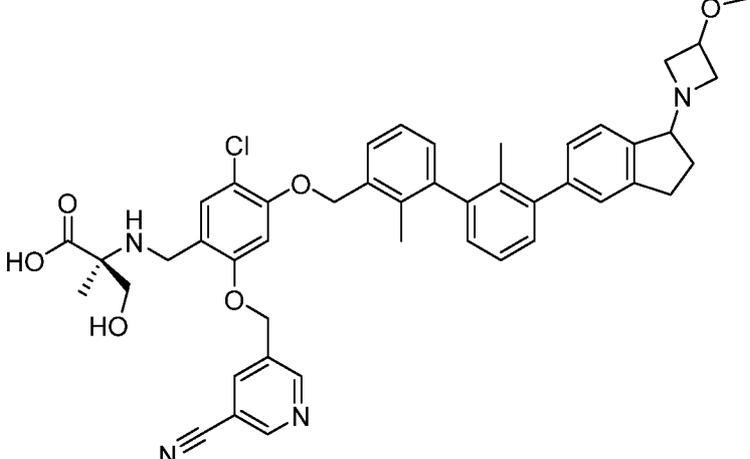
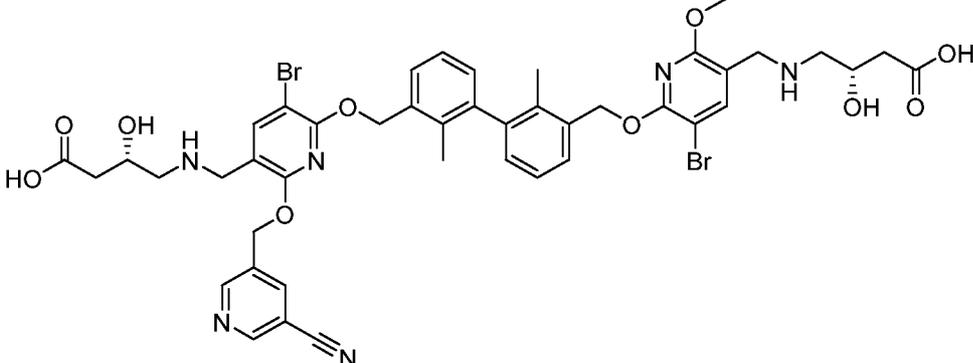
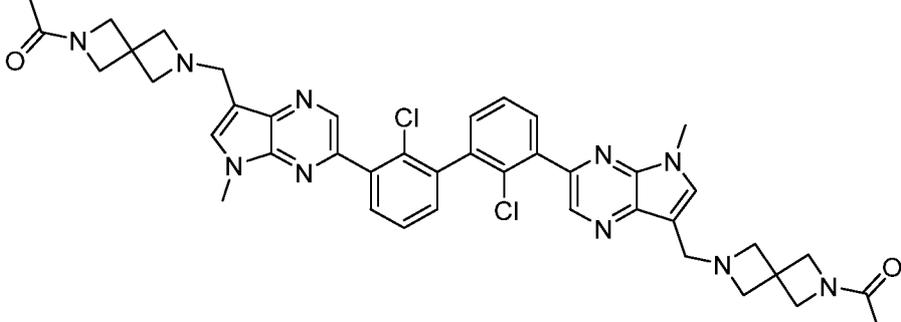
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
564		741,2
565		895,02
566		894,96
567		867,01

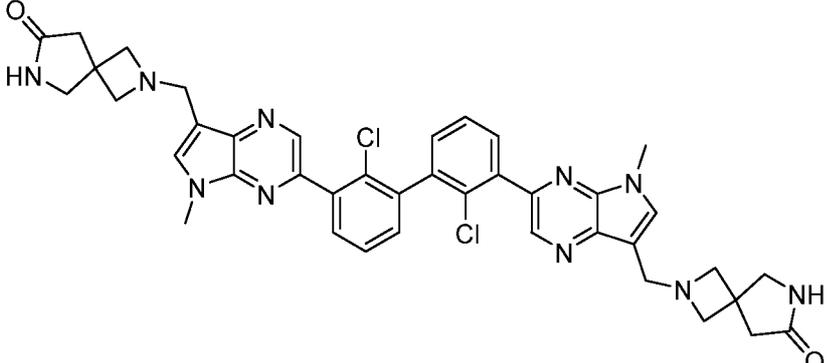
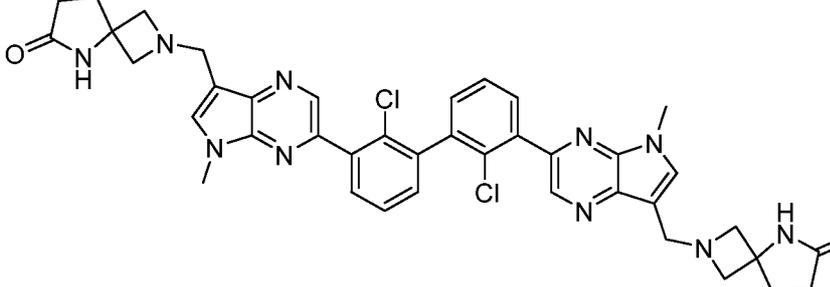
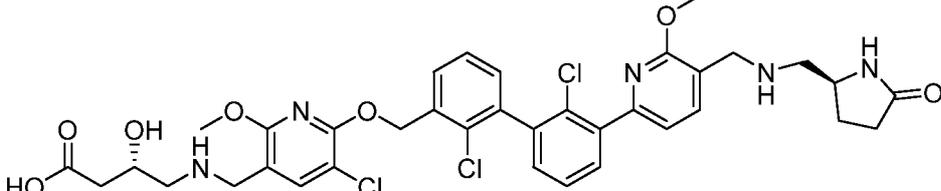
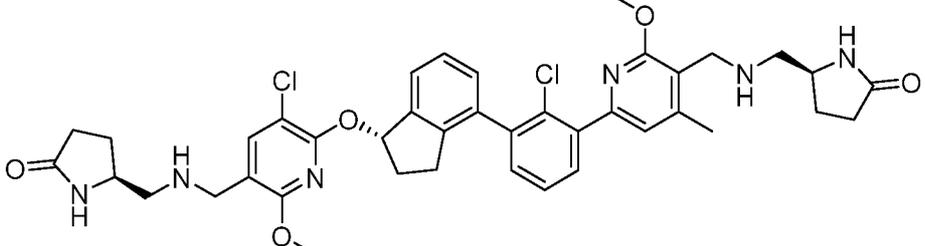
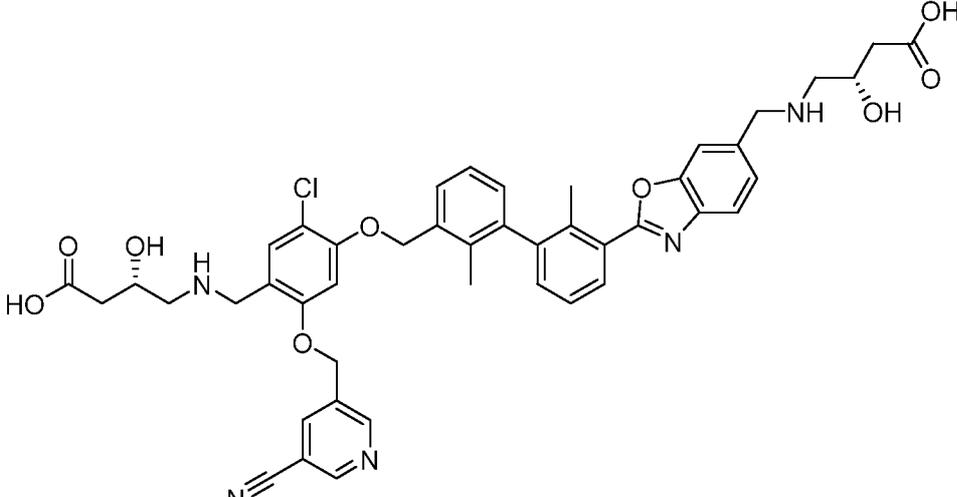
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
568		856,21
569		844,15
570		812,06
571		797,05

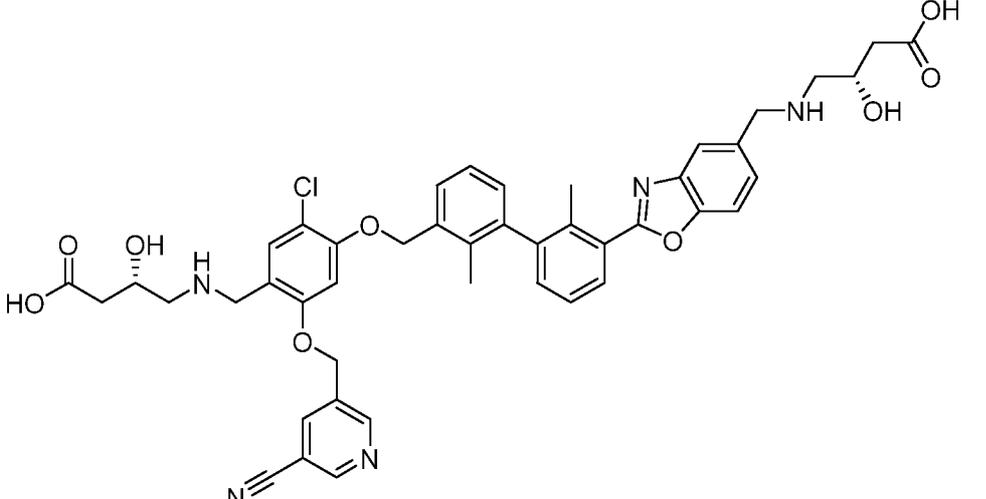
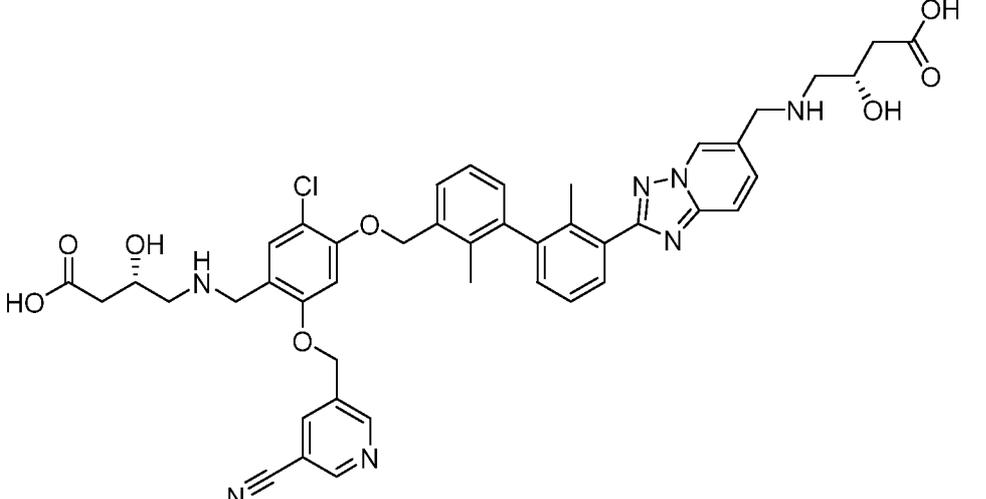


Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
576		855,06
577		853,03
578		814
579		800,2

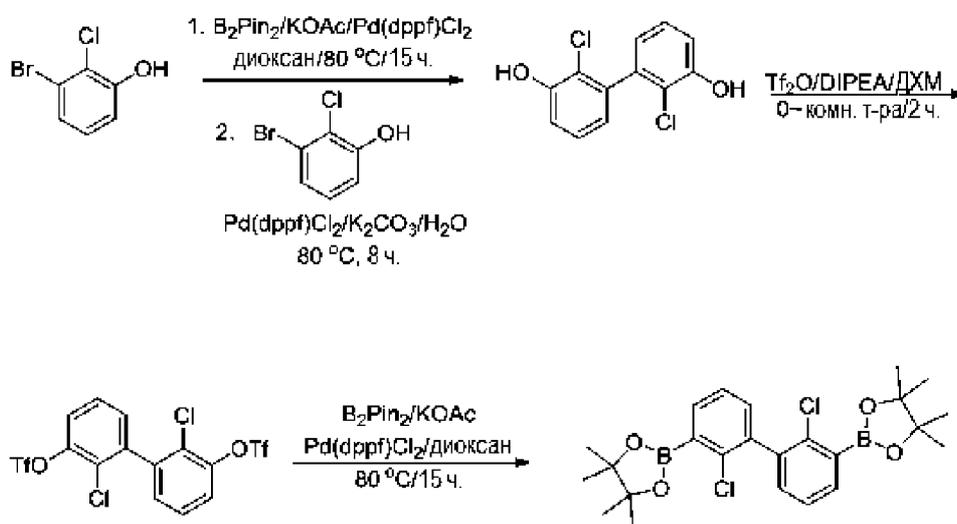
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
580		786,1
581		766,2
582		757,3
583		823,2

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
584		811
585		787,1
586		977,2
587		789,2

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
588		761,136
589		761,195
590		757,9
591		758,9
592		834,1

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
593		834,2
595		835,1

Промежуточное соединение 58: 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



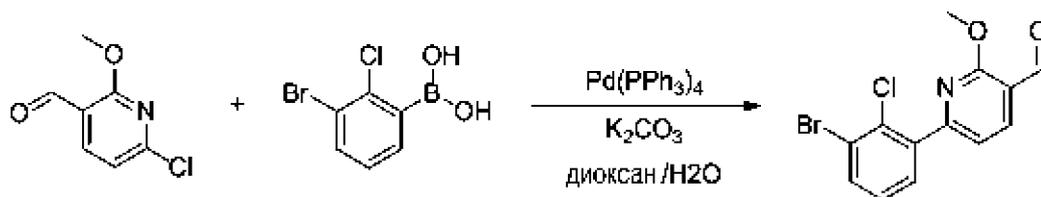
Смесь 3-бром-2-хлорфенола (73,5 г, 0,355 моль, 1,0 экв.),  $B_2Pin_2$  (98 г, 0,391 моль, 1,1 экв.), KOAc (96,7 г, 0,987 моль, 2,78 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2$ -ДХМ (25,97 г, 35,5 ммоль, 0,1 экв.) суспендировали в диоксане (1,2 л) и перемешивали при 80 °С в течение 15 часов при положительном давлении азота. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали диоксаном (500 мл). Фильтрат собирали.

3-Бром-2-хлорфенол (73,5 г, 0,355 моль, 1,0 экв.),  $K_2CO_3$  (122 г, 0,888 моль, 2,5 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2$ -ДХМ (8,8 г, 10,65 ммоль, 0,03 экв.) добавляли к фильтрату, полученному выше. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 8 часов при положительном давлении азота. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали диоксаном (500 мл). Фильтрат собирали и концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (2 л). Раствор промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением 2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диола.

К раствору соединения **2** (63,8 г, 0,251 моль, 1,0 экв.) и DIPEA (121,5 г, 0,944 моль, 3,76 экв.) в ДХМ (2 л) при 0 °С медленно, по каплям добавляли  $Tf_2O$  (166 г, 0,590 моль, 2,35 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. pH реакционного раствора составлял более 7. Добавляли воду (2 л). Слои разделяли и промывали органическую фазу водным раствором  $NaHCO_3$  и насыщенным солевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/ДХМ/EtOAc (1:1:0 – 1:1:0,2), с получением 2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил-бис(трифторметансульфоната).

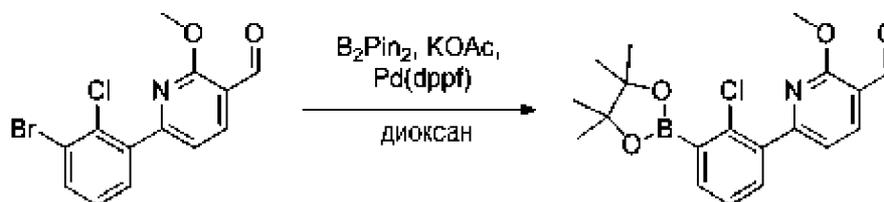
Смесь 2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил-бис(трифторметансульфоната) (150 г, 0,289 моль, 1,0 экв.),  $Bin_2Pin_2$  (180 г, 0,722 моль, 2,5 экв.), KOAc (113 г, 1,156 моль, 4,0 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2$ -ДХМ (31,72 г, 0,0434 моль, 0,15 экв.) в диоксане (1,5 л) перемешивали при 80 °С в течение 15 часов при положительном давлении азота. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли ДХМ (1,5 л) и перемешивали смесь в течение 15 минут при комнатной температуре. Смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре ДХМ (500 мл). Фильтраты собирали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA, 10:1 – 5:1) с получением указанного в заголовке соединения.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,63 (д,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 7,46 – 7,30 (м, 4H), 1,34 (с, 24H).

**Промежуточное соединение 59: 6-(3-бром-2-хлорфенил)-2-метоксиникотинальдегид**



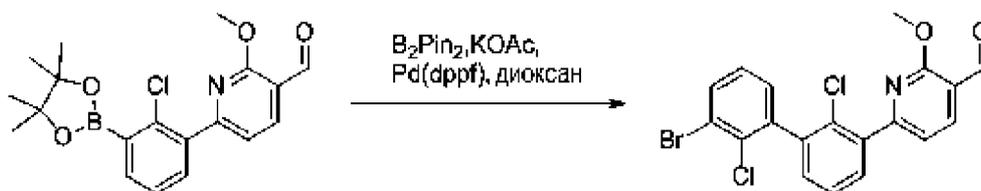
6-Хлор-2-метоксиникотинальдегид (1,2 г, 7,01 ммоль), (3-бром-2-хлорфенил)бороновую кислоту (1,5 г, 6,38 ммоль), карбонат калия (1,76 г, 12,75 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,37 г, 0,32 ммоль) суспендировали в 30 мл 10:1 смеси диоксана и воды. Смесь продували аргоном в течение 10 минут и нагревали на электроплите при 95 °С в течение 3 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (100 мл), водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали 1х дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с дихлорметановым элюентом (сухая загрузка, если не использовать ДХМ, то возникают проблемы с растворимостью). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением неочищенного желтого твердого вещества с примесью непрореагировавшего 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида. Желтое твердое вещество разламывали и разбавляли Et<sub>2</sub>O, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтрат промывали 2х Et<sub>2</sub>O с получением 6-(3-бром-2-хлорфенил)-2-метоксиникотинальдегида. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,30 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,93 (дд, *J* = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (дд, *J* = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,53 – 7,31 (м, 2H), 4,04 (с, 3H).

**Промежуточное соединение 60: 6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксиникотинальдегид**



6-(3-Бром-2-хлорфенил)-2-метоксиникотинальдегид (720 мг, 2,2 ммоль), бис(пинаколато)дибор (615,85 мг, 2,43 ммоль), ацетат калия (605,85 мг, 6,17 ммоль) и комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) с дихлорметаном (182,27 мг, 0,22 ммоль) суспендировали в 20 мл диоксана. Полученную суспензию продували аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь закрывали и перемешивали при 95 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силиагеле, элюируя смесью EtOAc (0-10%) в гексанах, с получением 6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксиникотинальдегида. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,30 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,88 – 7,61 (м, 2H), 7,49 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

**Промежуточное соединение 61: 6-(3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегид**



6-(2-Хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-

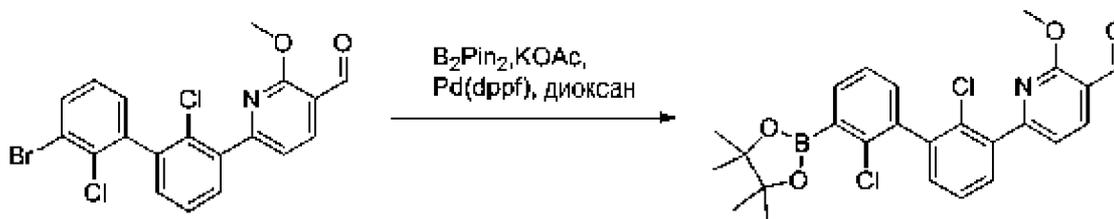
метоксиникотинальдегид (400 мг, 1,07 ммоль), карбонат калия (354,57 мг, 2,57 ммоль), комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) с дихлорметаном (88,5 мг, 0,11 ммоль) и 1,3-дибром-2-хлорбензол (578,84 мг, 2,14 ммоль) суспендировали в 10 мл смеси 9:1 диоксан:вода. Полученную суспензию продували аргоном в течение 10 минут, закрывали и перемешивали при 95 °С в течение 4 часов. Суспензию охлаждали и разбавляли EtOAc.

Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на

10 силикагеле, элюируя смесью гексан/EtOAc (0-10%). Фракции собирали с получением 6-(3'-бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегида. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,31 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J* = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,54 – 7,29 (м, 4H), 4,07 (с, 3H).

Промежуточное соединение 62: 6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

15 диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегид



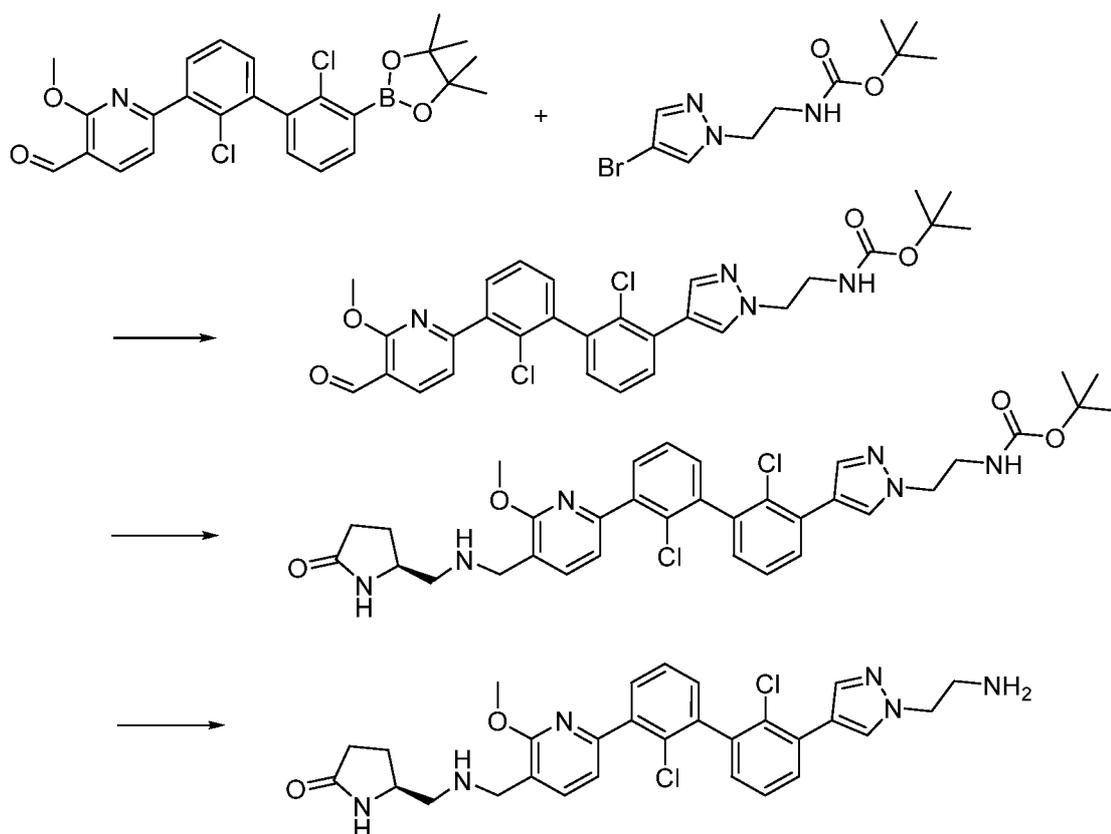
6-(3'-Бром-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегид (200 мг, 0,46 ммоль), бис(пинаколато)дибор (127,81 мг, 0,5 ммоль), ацетат калия (125,73 мг, 1,28 ммоль) и комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) с дихлорметаном (37,83 мг, 0,05 ммоль) суспендировали в 5 мл диоксана. Полученную суспензию продували аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь закрывали и перемешивали при 95 °С в течение 4 часов.

Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат

концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (0-10%) в гексанах, с получением 6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-

25 бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегида. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,31 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,71 (ддд, *J* = 15,5, 7,2, 1,9 Гц, 2H), 7,58 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,54 – 7,41 (м, 4H), 4,07 (с, 3H), 1,33 (с, 12H).

**Пример 596: (S)-5-((((6-(3'-(1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он**



Смесь трет-бутил-(2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (290 мг, 1 ммоль), 6-(2,2'-  
 5 дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-  
 метоксиникотинальдегида (484 мг, 1 ммоль), ДМФА (3 мл) и 2 н. карбоната калия (0,5 мл)  
 продували аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли комплекс [1,1'-  
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (41 мг, 0,05 ммоль).  
 Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. После охлаждения смесь разделяли  
 10 между этилацетатом и 3% раствором LiCl в воде. Этилацетатный слой отбирали и  
 концентрировали. Остаток очищали с помощью Combiflash (70% EtOAc в гексанах) с получением  
 трет-бутил-(2-(4-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-  
 пиразол-1-ил)этил)карбамата. [M+H]<sup>+</sup> 566,9.

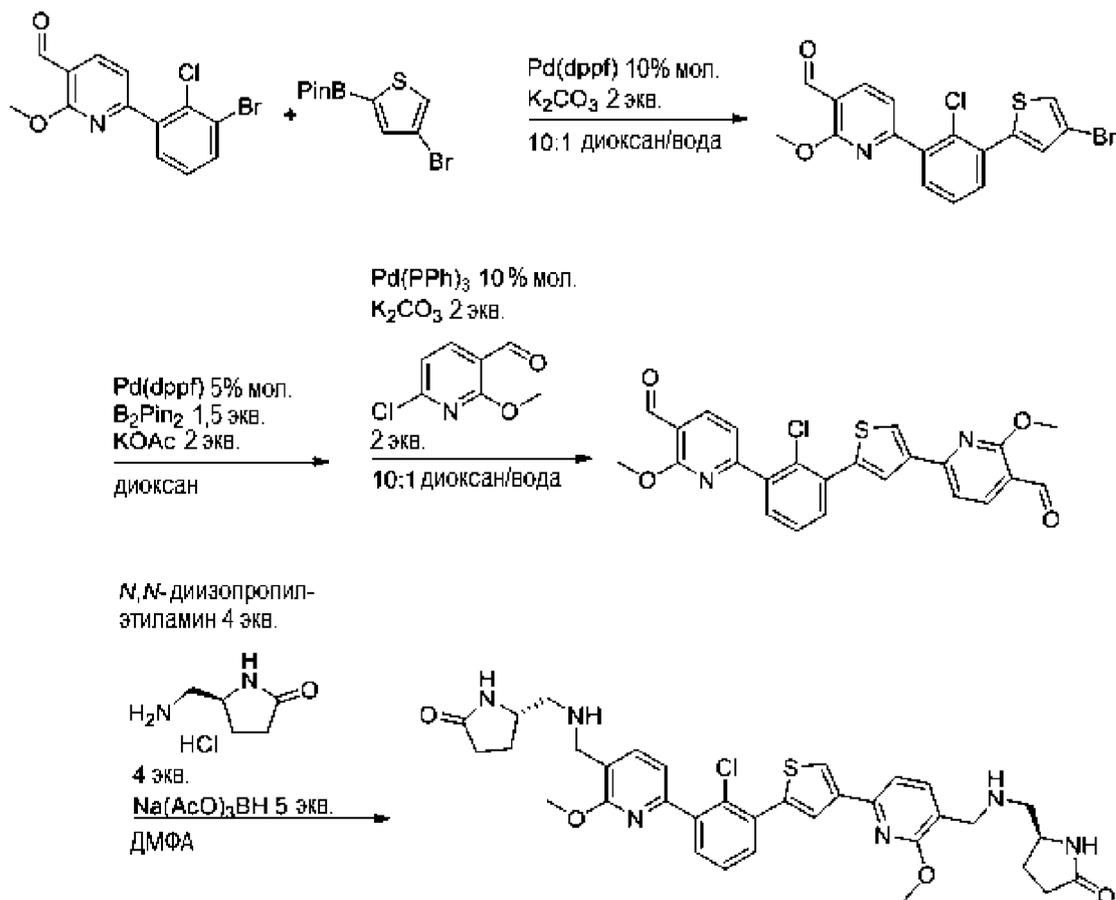
Затем трет-бутил-(2-(4-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-  
 15 бифенил]-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамат подвергали восстановительному аминированию,  
 используя (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-он и триацетоксиборгидрид натрия, с получением  
 трет-бутил-(S)-(2-(4-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-  
 ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата.  
 [M+H]<sup>+</sup> 664,8.

К раствору трет-бутил-(S)-(2-(4-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-  
 20 ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (100

мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре смесь концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (S)-5-((((6-(3'-(1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксипиридин-3-

5 ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-она в виде бис-ТФК соли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,14 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 - 7,59 (м, 2H), 7,50 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,38 - 7,32 (м, 2H), 7,24 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 4,55 - 4,45 (м, 2H), 4,34 (дд, J = 2,6 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,06 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 3,48 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,25 (дд, J = 6,2, 4,2 Гц, 2H), 2,52 - 2,30 (м, 3H), 1,99 - 1,84 (м, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  565,1.

10 **Пример 597: (S)-5-((((6-(2-хлор-3-(4-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)тиофен-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он**



15 В реакционную пробирку объемом 40 мл, оснащенную мешалкой, загружали 2-(4-бромтиофен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,150 г), 6-(3-бром-2-хлорфенил)-2-метоксиникотинальдегид (0,203 г),  $\text{Pd}(\text{dppf})$  (0,018 г) и карбонат калия (0,143 г). Затем через шприц добавляли 1,4-диоксан DriSolv (5 мл) и дистиллированную воду (0,5 мл) и дегазировали смесь, пропуская аргон в течение 5 минут, при перемешивании. Затем реакционную пробирку закрывали крышкой с диафрагмой и нагревали реакционную смесь до  $85^\circ\text{C}$  в термостате, ход

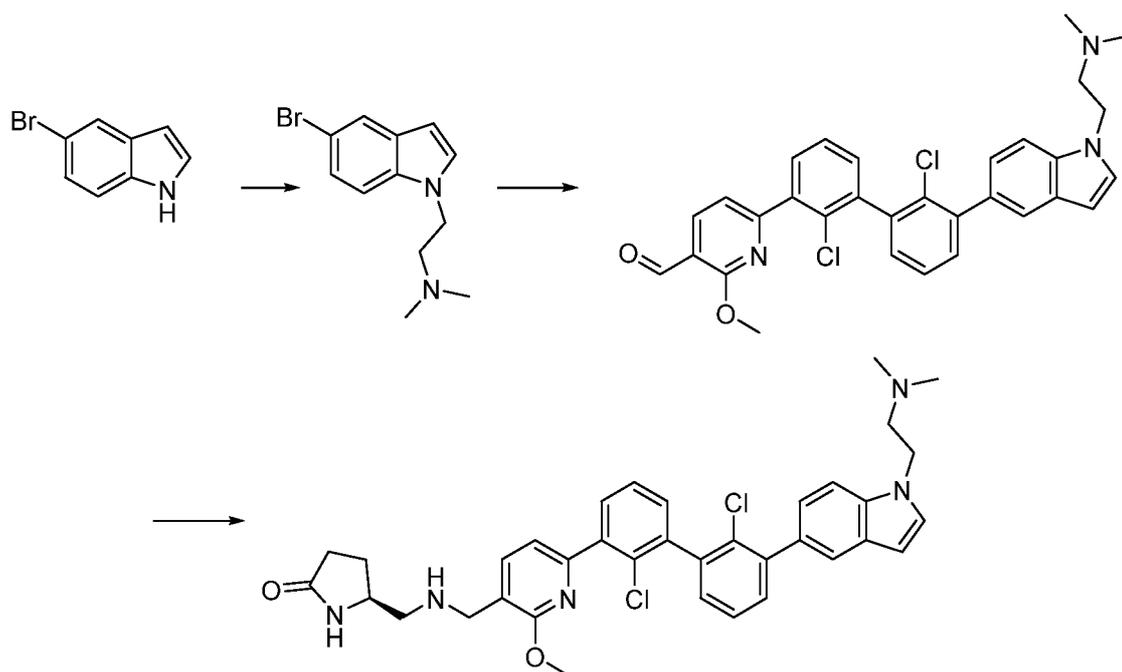
20 реакции контролировали по ЖХ/МС. После завершения расходования исходного вещества

добавляли насыщенный раствор NaCl в воде и три раза экстрагировали реакционную смесь этилацетатом. Органические слои собирали, удаляли летучие вещества и очищали неочищенную смесь колоночной хроматографией на силикагеле. ЖХМС m/z 410,00 M+1.

5 В пробирку объемом 40 мл с винтовой крышкой, оснащенную мешалкой, загружали 6-(3-(4-бромтиофен-2-ил)-2-хлорфенил)-2-метоксиникотинальдегид (0,070 г), бис(пинаколато)дифторборан (0,065 г), ацетат калия (0,034 г) и Pd(dppf) (0,007 г). Затем через шприц добавляли 1,4-диоксан DriSolv (2 мл) и дегазировали смесь, пропуская аргон в течение 5 минут, при перемешивании. Затем пробирку закрывали и нагревали смесь до 85 °С, ход реакции контролировали по ЖХ/МС, и после полного расходования исходного вещества неочищенную смесь использовали для  
10 следующей реакции без какой-либо очистки (промежуточный сложный эфир бороновой кислоты, ЖХМС m/z 456,128 M+1). К продукту предыдущей реакции добавляли 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид (0,059 г), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,020 г), карбонат калия (0,047 г) и дистиллированную воду (0,2 мл), дегазировали смесь, пропуская аргон в течение 5 минут, при перемешивании. Пробирку закрывали крышкой с диафрагмой и нагревали смесь до 85 °С в  
15 термостате, ход реакции контролировали по ЖХ/МС. После полного расходования арилборонового сложного эфира к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaCl в воде в объеме, равном исходному объему реакционной смеси. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, органические слои собирали, удаляли летучие вещества *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией на силикагеле. ЖХМС m/z 465,100 M+1.

20 В реакционную пробирку объемом 20 мл, оснащенную мешалкой, загружали 6-(2-хлор-3-(4-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)тиофен-2-ил)фенил)-2-метоксиникотинальдегид (0,028 г), гидрохлорид (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-она (0,036 г) N,N-диизопропилэтиламин (0,042 мл) и диметилформамид (1 мл) и оставляли перемешиваться на 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксидифторборан натрия (0,064 г) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в  
25 течение ночи. На следующий день реакцию гасили трифторуксусной кислотой (1,205 ммоль), фильтровали, разбавляли 1:4 раствором ДМФА/воды и очищали с помощью ВЭЖХ с получением (S)-5-((((6-(2-хлор-3-(4-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)тиофен-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-она. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,23 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (м, 2H), 7,33 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,40 - 4,23 (м, 4H), 4,18 - 3,99 (м, 8H), 3,28 - 3,14 (м, 3H), 2,49 - 2,31 (м, 6H), 1,99 - 1,82 (м, 2H). ЭР/МС m/z: 661,281 M+1.

**Пример 598: (S)-5-((((6-(2,2'-дихлор-3'-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индол5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он**



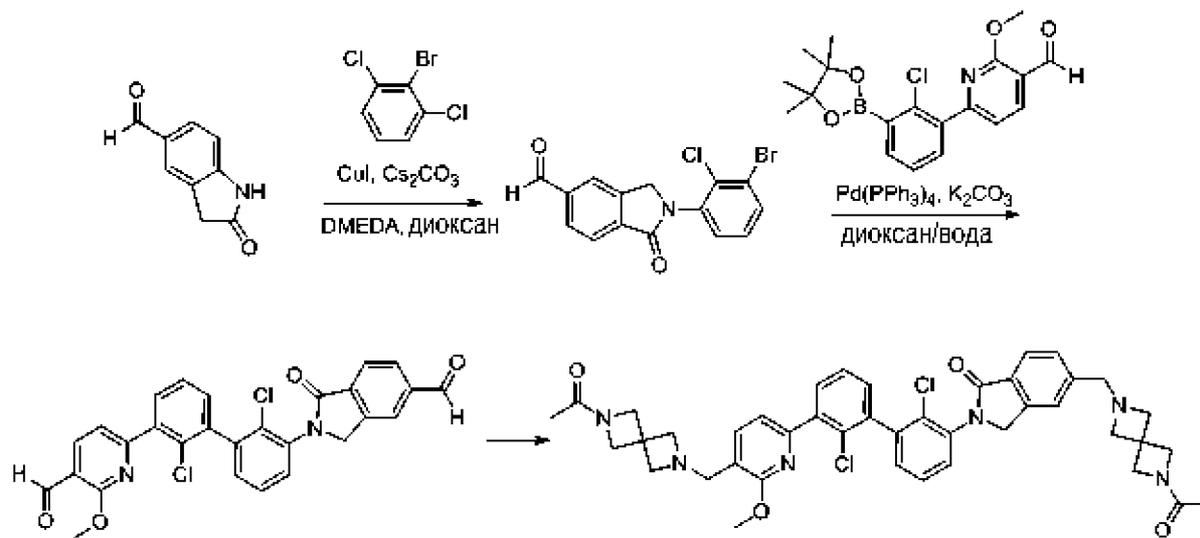
К перемешанному раствору 5-броминдола (200 мг) в ДМФА при комнатной температуре добавляли NaH (2,2 экв.). После прекращения выделения газа добавляли гидрохлорид (2-хлорэтил)диметиламина (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали до полного расходования, по данным ЖХ/МС. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3 x 5 мл EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество подвергали колоночной хроматографии (0% – 10% MeOH/ДХМ + 0,1% NEt<sub>3</sub>) с получением 2-(5-бром-1H-индол-1-ил)-N,N-димилэтан-1-амина.

В пробирку загружали 2-(5-бром-1H-индол-1-ил)-N,N-димилэтан-1-амин (1,2 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.) и 6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегид (40 мг, 1,0 экв.). В пробирку помещали мешалку и закрывали. Через шприц добавляли диоксан (1 мл) и воду (0,25 мл). Затем пробирку 4 раза вакуумировали и наполняли аргоном. Затем реакционный сосуд нагревали до 90 °С в течение 2 часов. ЖХ/МС показала полное расходование пинаколбороната. Затем реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали 3 x 5 мл EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество подвергали колоночной хроматографии (0% – 10% MeOH/ДХМ + 0,1% NEt<sub>3</sub>) с получением 6-(2,2'-дихлор-3'-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегида.

В пробирку, содержащую 6-(2,2'-дихлор-3'-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегид (20 мг, 1,0 экв.), гидрохлорид (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-она (3,0 экв.) и триэтиламин (3,0 экв.), добавляли 0,75 мл ДМФА. К полученной суспензии добавляли цианоборгидрид натрия (5,0 экв.). После завершения

расходования исходного вещества, по данным ЖХ/МС, реакционную смесь разбавляли 5:1 раствором ДМФА/воды до общего объема 4. мл. После очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали (S)-5-((((6-(2,2'-дихлор-3'-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метокси-пиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он в виде бис-ТФК соли. ЭР/МС (m/z, M+H<sup>+</sup>): 642,2.

**Пример 599: 5-((6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)метил)-2-(3'-(5-((6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)метил)-6-метокси-пиридин-2-ил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)изоиндолин-1-он**



В колбу, содержащую 2-оксоиндолин-5-карбальдегид **1** (500 мг, 3,1 ммоль), добавляли 1,3-дибром-2-хлорбензол (1677,51 мг, 6,21 ммоль) вместе с карбонатом цезия (2022 мг, 6,21 ммоль), 99% N,N'-диметилендиамином (0,34 мл, 3,1 ммоль) и диоксаном (15 мл). Реакционную смесь несколько раз продували азотом, после чего полученную суспензию продували N<sub>2</sub> в течение 30 минут, и затем добавляли йодид меди (I) (295 мг, 1,55 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник и нагревали реакционную смесь при 105 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли этилацетатом (40 мл) и водой (20 мл), и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (20 мл), и сушили над сульфатом натрия. Осушающий агент удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 80:20 Нex/EtOAc) с получением 2-(3-бром-2-хлорфенил)-1-оксоизоиндолин-5-карбальдегида. МС (ИЭР+) m/z 352,1 (M+H).

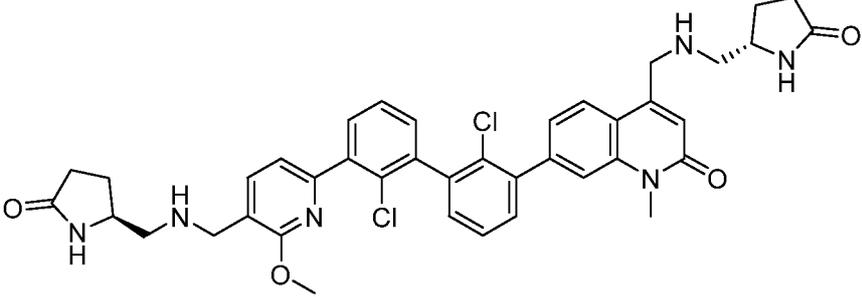
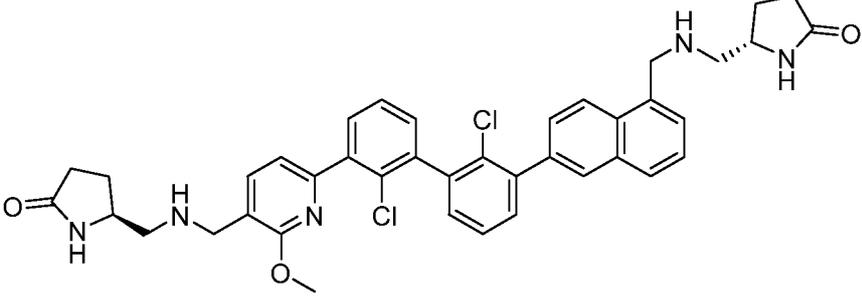
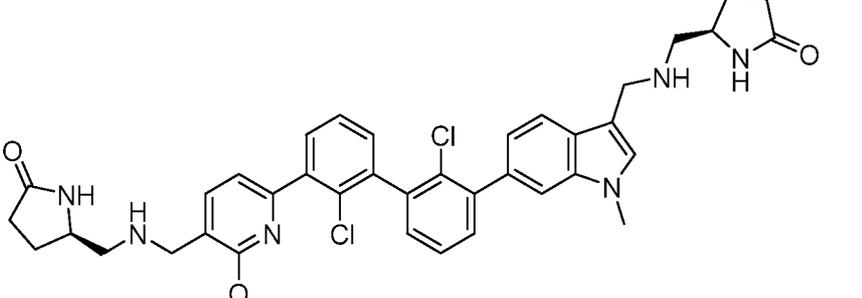
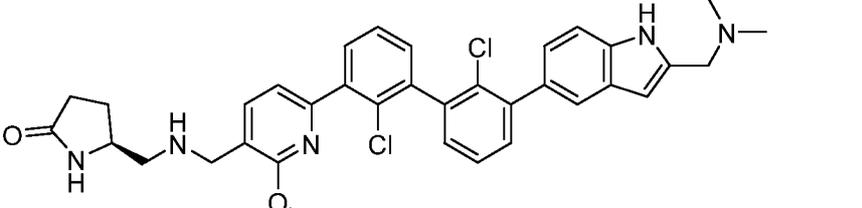
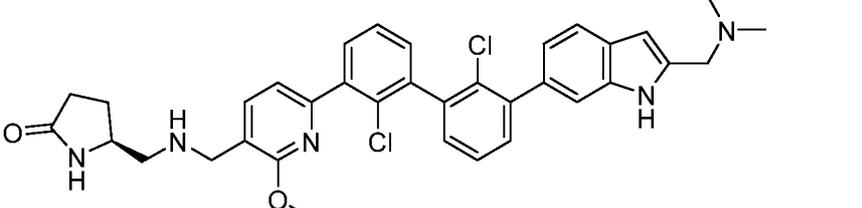
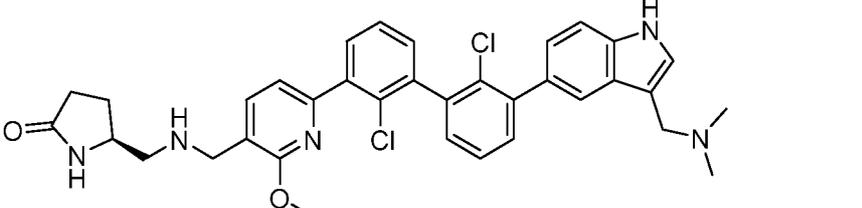
В пробирку для работ с микроволновым излучением помещали 2-(3-бром-2-хлорфенил)-1-оксоизоиндолин-5-карбальдегид (250 мг, 0,71 ммоль), 6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксиникотинальдегид (293 мг, 0,78 ммоль), карбонат калия (197 мг, 1,43 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (82 мг, 0,07 ммоль) и смесь диоксан/вода (4:1, 10 мл). Смесь продували N<sub>2</sub> и нагревали при 110 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли

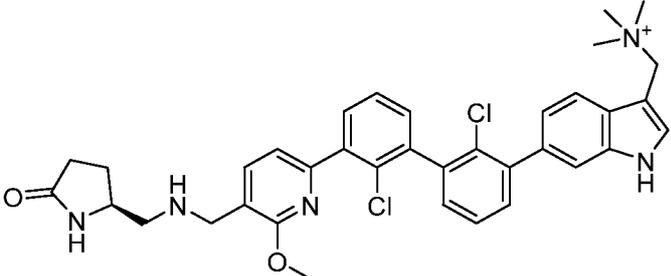
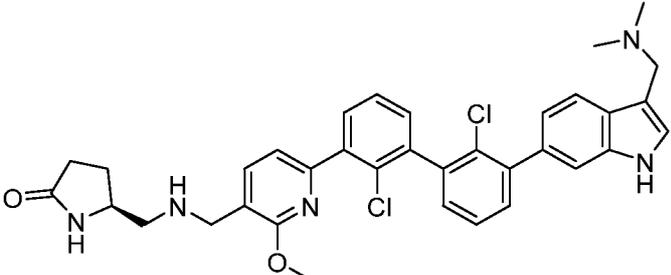
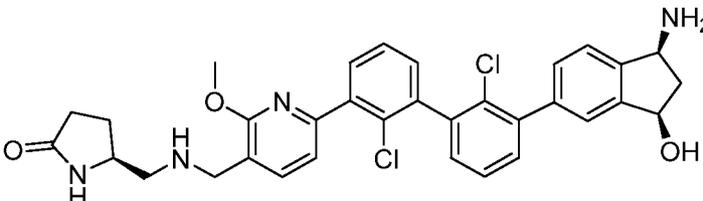
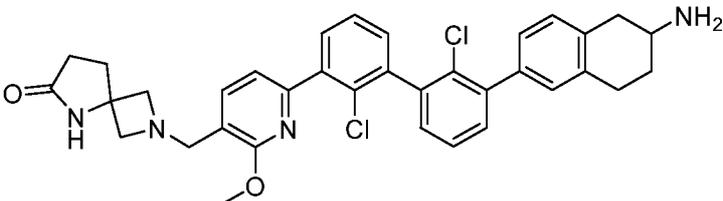
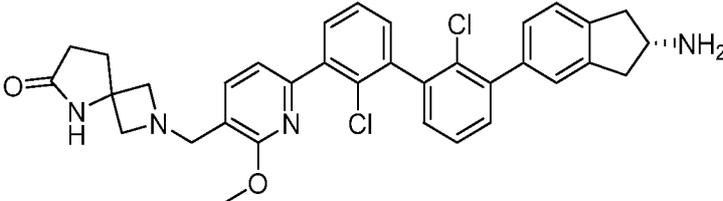
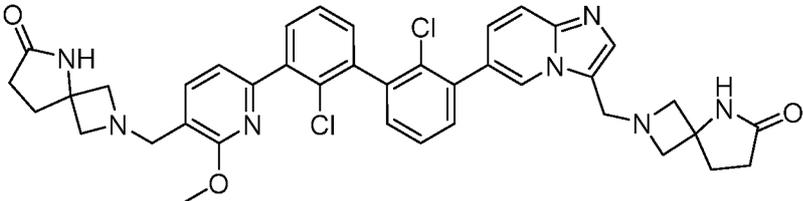
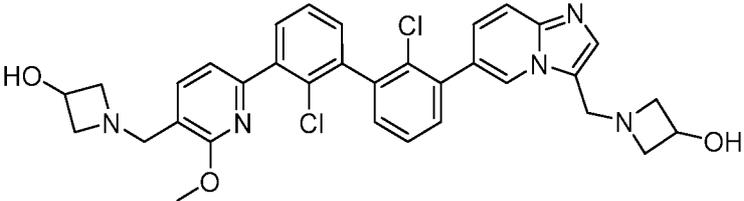
EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а затем очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 80:20 Hex/EtOAc) с получением 2-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбальдегида. МС (ИЭР+) m/z 517,31 (M+H).

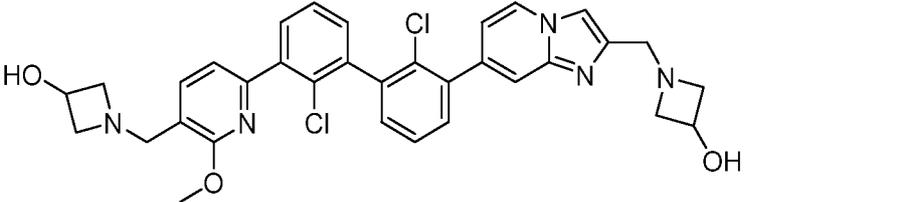
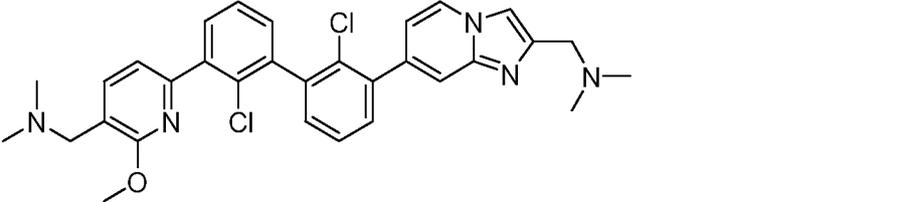
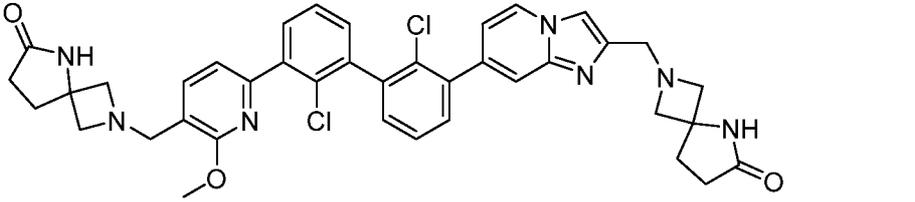
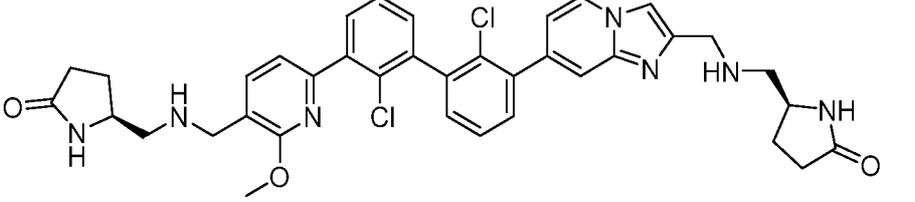
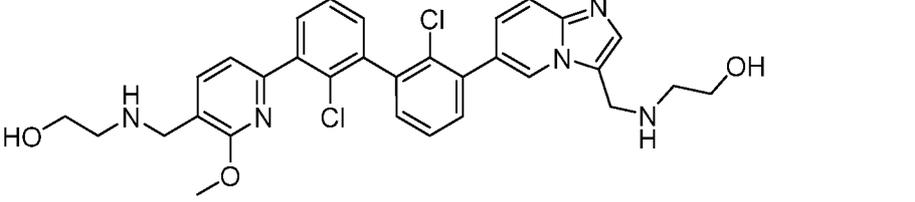
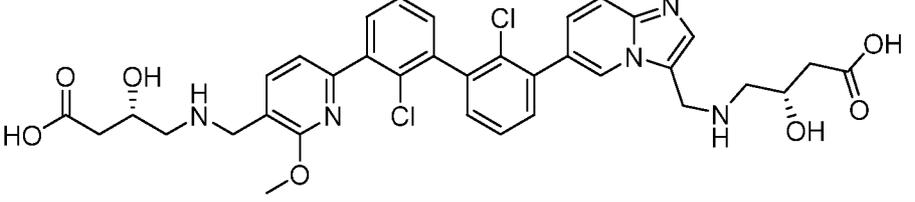
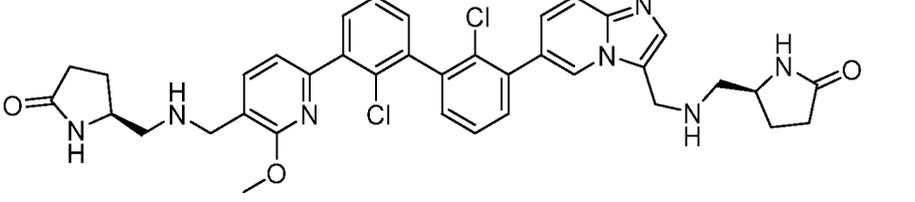
Указанное в заголовке соединение получали с использованием условий А восстановительного аминирования (ДХМ/MeOH, затем Na(OAc)<sub>3</sub>BH и AcOH) с последующей очисткой с помощью ВЭЖХ. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,97 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,66 (ддд, J = 6,0, 2,9, 1,7 Гц, 2H), 7,67 – 7,39 (м, 6H), 7,36 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,47 – 4,36 (м, 18H), 4,16 (с, 5H), 4,08 (с, 3H), 1,84 (с, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,63. МС (ИЭР+) m/z 765,15 (M+H).

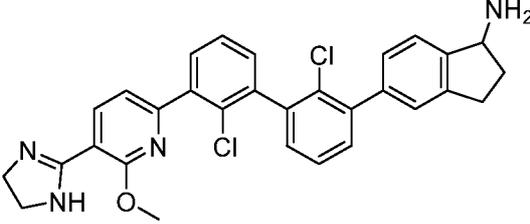
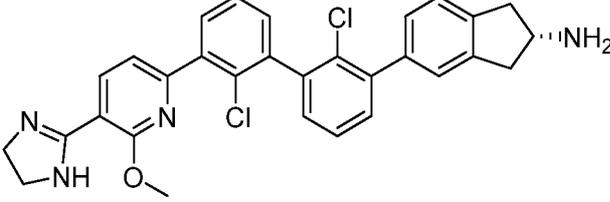
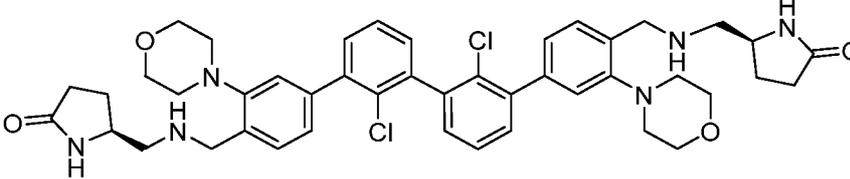
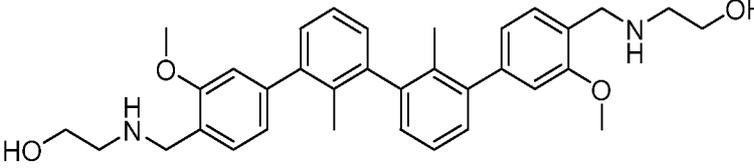
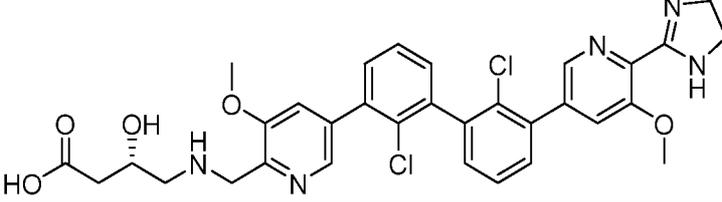
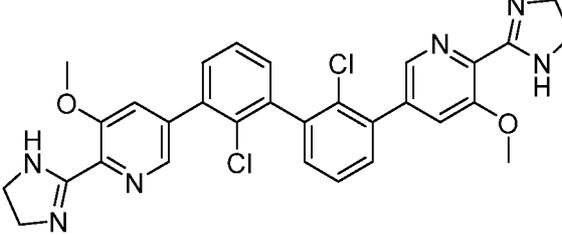
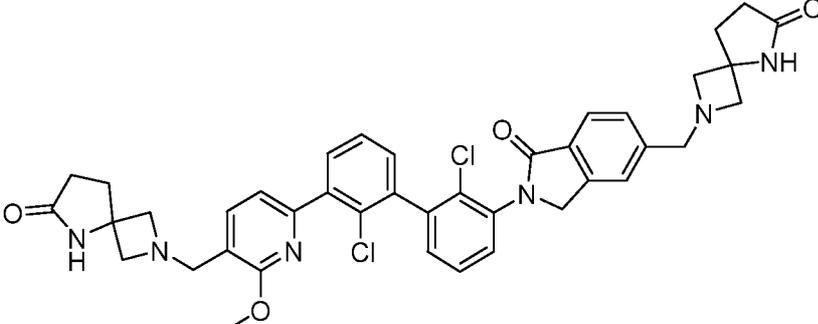
Следующие соединения получали согласно описанным в настоящем документе методикам с использованием подходящего исходного вещества (исходных веществ) и подходящих защитных групп по необходимости.

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
600		662,264
601		660,809
602		712,3

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
603		739,3
604		708,2
605		711,4
606		628,2
607		628,2
608		628,2

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
609		642,2 (M <sup>+</sup> )
610		628,9
611		603,2
612		613,1
613		599
614		722,2
615		616,1

Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
616		616,1
617		560,2
618		722,2
619		698,2
620		592,1
621		708,1
622		698,1
623		530

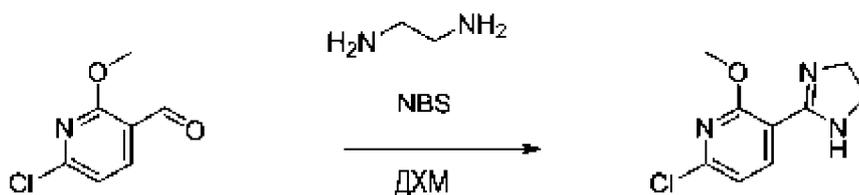
Пример №	Структура	ИЭР/МС (m/z, M+H <sup>+</sup> )
624		529,9
625		529,6
626		797,65
627		541,2
629		636,33
630		573,27
631		737,16



600	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,56 (ddd, $J = 13,5, 7,5, 1,9$ Гц, 2H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,51 – 4,28 (m, 4H), 4,10 (d, $J = 18,6$ Гц, 7H), 2,51 – 2,28 (m, 6H), 2,04 – 1,83 (m, 2H).
601	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,93 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,63 – 7,46 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,35 (dd, $J = 24,8, 2,6$ Гц, 4H), 4,20 – 4,01 (m, 7H), 3,01 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 2,55 – 2,32 (m, 5H), 2,03 – 1,84 (m, 2H).
602	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,63 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,66 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,58 (q, $J = 3,8, 3,0$ Гц, 2H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,44 (ddd, $J = 7,7, 4,7, 2,4$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 3H), 2,49 - 2,30 (m, 6H), 1,92 (ddd, $J = 10,5, 6,5, 2,8$ Гц, 2H).
603	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,98 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 4H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 2H), 4,35 (d, $J = 2,5$ Гц, 2H), 4,10 (s, 5H), 3,80 (s, 3H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,27 (dd, $J = 6,2, 4,2$ Гц, 2H), 2,52 - 2,31 (m, 6H), 2,02 - 1,86 (m, 2H).
605	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Гц, 3H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J = 6,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 2H), 4,35 (d, $J = 2,7$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,09 – 3,97 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,25 (ddd, $J = 13,4, 6,0, 3,4$ Гц, 4H), 2,38 (dtd, $J = 16,9, 10,8, 9,9, 6,6$ Гц, 7H), 1,99 – 1,84 (m, 2H).
611	$^1\text{H}$ (MeOH- $d_4$ , 400 МГц, d): 7,87 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,62 - 7,57 (m, 3H); 7,54 - 7,45 (m, 3H); 7,42 - 7,33 (m, 4H); 5,25 (t, 1H); 4,70 (t, 1H); 4,35 (m, 2H); 4,09 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 3,04 (dt, 1H); 2,50 - 2,30 (m, 2H); 2,02 - 1,85 (m, 2H).
619	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,61 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 4,37 (d, $J = 2,6$ Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,07 (dt, $J = 13,3, 7,1$ Гц, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 4H), 2,52 – 2,28 (m, 6H), 2,05 – 1,84 (m, 2H).
631	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,98 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 – 7,40 (m, 8H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 31,4$ Гц, 4H), 4,37 (d, $J = 19,8$ Гц, 8H), 4,08 (s, 3H), 3,37 – 3,28 (m, 2H), 2,50 (q, $J = 6,4, 4,8$ Гц, 4H), 2,44 – 2,35 (m, 4H).

633	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,15 (s, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 4H), 7,61 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 3,75 (p, J = 6,3 Гц, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,30 (d, J = 7,1 Гц, 4H), 2,87 (qd, J = 12,9, 5,9 Гц, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,27 - 2,08 (m, 7H), 1,77 (h, J = 8,8, 7,8 Гц, 3H), 1,17 (s, 2H).
634	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 10,7, 5,4 Гц, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,99 (s, 2H).
635	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 14,8, 7,5 Гц, 3H), 6,55 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,57 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,05 (s, 2H), 2,87 (s, 2H).
636	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (s, 2H), 8,83 (s, 2H), 8,19 (dd, J = 6,1, 3,4 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 10,3, 8,1 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 6,7, 3,7 Гц, 3H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,70 (dt, J = 12,1, 5,1 Гц, 4H), 3,05 (d, J = 33,0 Гц, 4H).

**Промежуточное соединение 63: 6-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метоксипиридин**

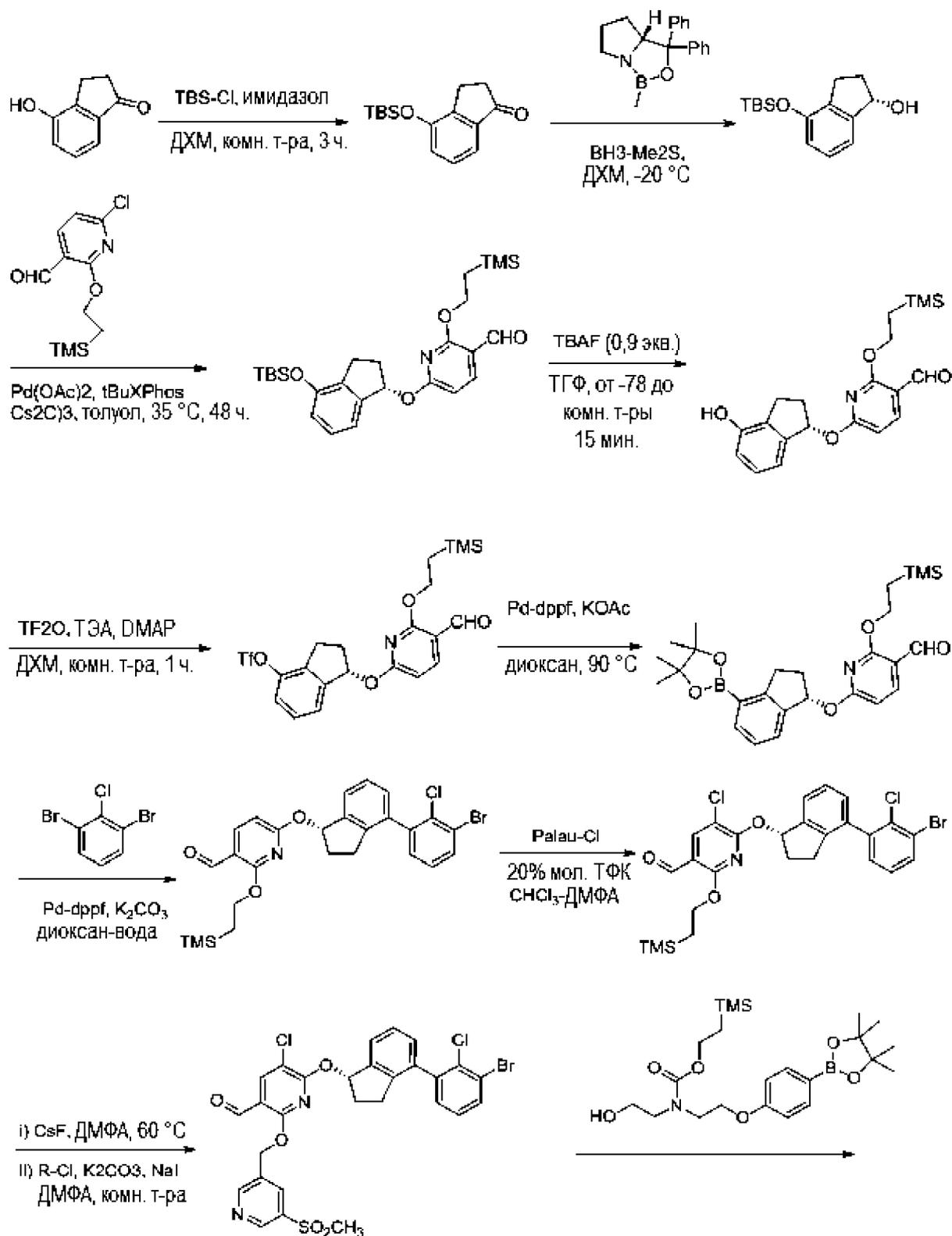


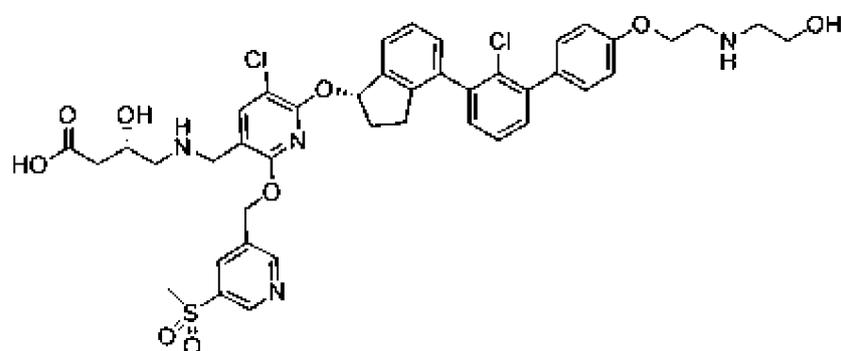
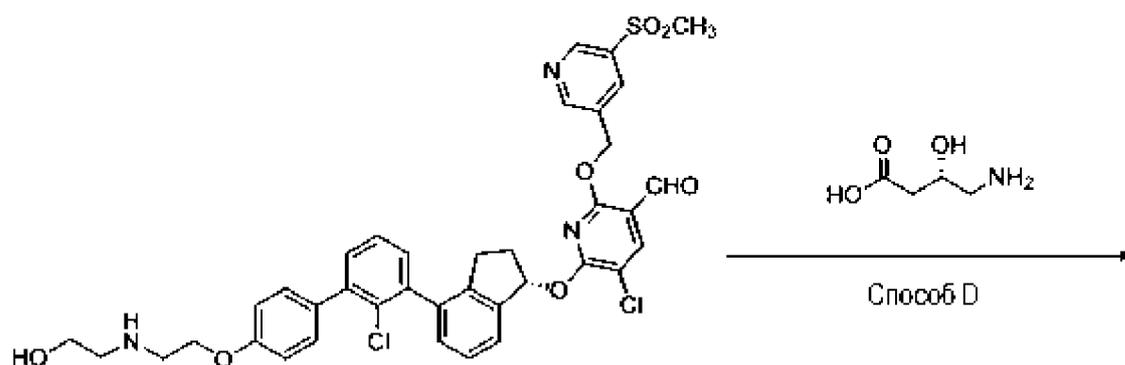
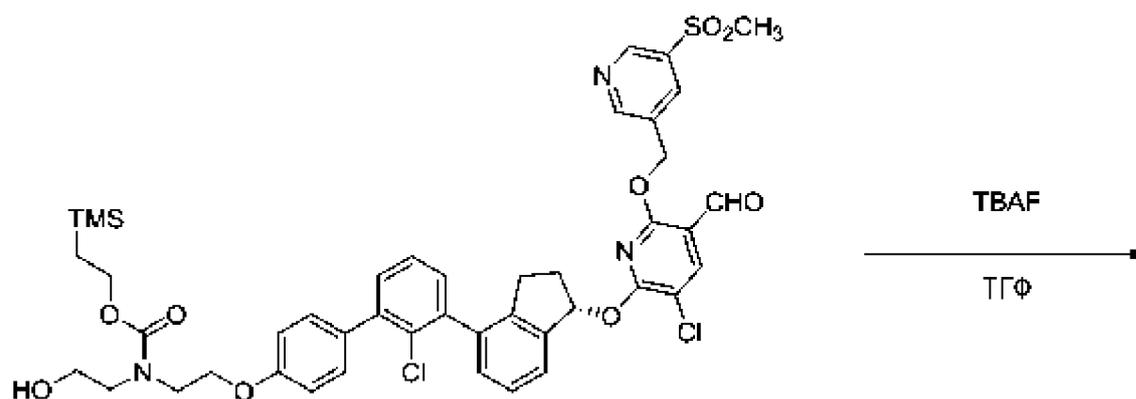
5

К раствору альдегида (3,5 г, 20,4 ммоль) в 60 мл ДХМ при 0 °С по каплям добавляли этилендиамин (1,50 мл, 22,44 ммоль). Раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем одной порцией добавляли N-бромсукцинимид (3,99 г, 22,44 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при постепенном нагревании до комнатной температуры. Реакционную

10 смесь растворяли в ДХМ и энергично перемешивали с 1:1 смесью насыщенного раствора тиосульфата натрия и насыщенного раствора карбоната натрия в течение 15 минут. Органический слой сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метоксипиридина.

Пример 637: (S)-4-(((5-хлор-6-(((S)-4-(2-хлор-4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этоксид)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота





К раствору 4-гидроксииндан-1-она в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл) добавляли имидазол. Смесь перемешивали в течение 5 минут, по частям добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид, охлаждая на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали раствором лимонной кислоты, водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (Hex-EA) с получением 4-(трет-бутил-диметилсиланилокси)индан-1-она.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27 (д, 1H,  $J=7,5$  Гц), 7,15 (т, 1H,  $J=7,5$  Гц), 6,89 (д, 1H,  $J=7,5$  Гц), 2,93 (т, 2H,  $J=5,7$  Гц), 2,57 (т, 2H,  $J=5,7$  Гц), 0,81 (с, 9H), 0,15 (с, 6H).

В круглодонную колбу объемом 3000 мл добавляли (R)-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолдин (8,397 г, 30,29 ммоль), толуол (30 мл) и боран-диметилсульфид (105,35 мл, 1111 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли ДХМ (240 мл) и охлаждали до -20 °С. По каплям добавляли раствор 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (53,0 г, 202 ммоль) в ДХМ (240 мл) добавляли в течение 30 минут, поддерживая температуру реакции при -10±5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили, по каплям добавляя MeOH (500 мл). Охлаждающую баню убрали и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Примерно половину объема реакционной смеси отгоняли, используя перегонное устройство короткого пути. Затем выпаривали весь оставшийся растворитель при пониженном давлении с получением твердого вещества, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ЕА-Нех, с получением (S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола. ЭР/МС m/z: [M-OH]<sup>+</sup> = 247. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,13 (дт, J = 15,3, 0,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,23 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,00 (ддд, J = 16,2, 8,6, 4,7 Гц, 1H), 2,79 – 2,66 (м, 1H), 2,46 (дддд, J = 13,1, 8,3, 6,9, 4,7 Гц, 1H), 1,92 (дддд, J = 13,6, 8,6, 6,3, 5,2 Гц, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,20 (д, J = 1,8 Гц, 6H).

Раствор (S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (6,0 г, 22,7 ммоль) и 6-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (11,7 г, 45,4 ммоль) в толуоле (40 мл) дегазировали, энергично пропуская через раствор N<sub>2</sub> в течение 10 минут. Затем добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,02 г, 4,54 ммоль), t-BuXPhos (3,85 г, 9,07 ммоль) и карбонат цезия (29,5 г, 90,8 ммоль), и продолжали пропускание газа еще 5 минут. Затем реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 48 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ. Фильтровали через целит и напрямую загружали на силикагелевую колонку, элюируя смесью Нех-ДХМ, с получением (S)-6-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,29 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,86 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 – 8,04 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,10 (дт, J = 15,5, 0,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,79 – 6,72 (м, 1H), 6,50 – 6,41 (м, 2H), 5,68 – 5,53 (м, 2H), 4,12 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 3,07 (ддд, J = 16,3, 8,8, 5,2 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J = 16,3, 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,51 (дддд, J = 13,9, 8,6, 7,1, 5,3 Гц, 1H), 2,14 (дддд, J = 13,9, 8,7, 5,5, 4,4 Гц, 1H), 2,04 (с, 1H), 1,32 – 1,19 (м, 2H), 1,01 (с, 9H), 0,23 (с, 6H).

(S)-6-((4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид (4,69 г, 9,66 ммоль) растворяли в 50 мл ТГФ и охлаждали до -78 °С. По каплям добавляли ТВАФ (9,66 мл, 9,66 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до 0 °С в течение 30 минут с получением темно-оранжевого раствора. По каплям добавляли AcOH (0,552 мл, 9,655 ммоль), в результате чего окраска почти исчезла. Разбавляли EtOAc и цитратным буфером с pH 5. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и

концентрировали. После очистки хроматографией на силикагеле получали (S)-6-((4-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  10,23 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,07 – 6,96 (м, 1H), 6,78 (дд, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 6,53 (дд, J = 7,1, 4,2 Гц, 1H), 6,34 (дд, J = 8,4, 0,9 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,66 – 4,57 (м, 2H), 3,10 (ддд, J = 14,5, 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 15,8, 8,7, 5,2 Гц, 1H), 2,66 (дддд, J = 14,0, 8,6, 7,0, 5,4 Гц, 1H), 2,26 (дддд, J = 13,9, 8,7, 5,2, 4,2 Гц, 1H), 0,91 (с, 2H), 0,08 (с, 9H).

Раствор (S)-6-((4-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (5,00 г, 13 ммоль) в 55 мл ДХМ обрабатывали пиридином (2,76 мл, 34 ммоль), DMAP (164 мг, 1,3 ммоль) и ТЭА (3,75 мл, 27 ммоль), охлаждали до -78 °С и по каплям обрабатывали Tf<sub>2</sub>O (2,50 мл, 15 ммоль). Перемешивали в течение 15 минут, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 час реакцию смесь разбавляли EtOAc, промывали раствором лимонной кислоты, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. После очистки хроматографией на диоксиде кремния (hex-ДХМ) получали (S)-1-((5-формил-6-(2-(триметилсилил)этокси)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-илтрифторметансульфонат (6,42 г, выход 94%). [M+H] = 503,7. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  10,25 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,56 (дд, J = 7,1, 5,0 Гц, 1H), 6,37 (дд, J = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 4,60 (тд, J = 8,2, 1,2 Гц, 2H), 3,27 (ддд, J = 16,6, 8,9, 5,1 Гц, 1H), 3,12 – 2,99 (м, 1H), 2,72 (дддд, J = 13,7, 8,5, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,29 (дддд, J = 13,8, 8,8, 6,1, 4,9 Гц, 1H), 1,55 (с, 1H), 1,24 – 1,18 (м, 2H), 0,07 (с, 9H). <sup>19</sup>F ЯМР  $\delta$  -74,10.

Раствор (S)-6-((4-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (6,42 г, 0,13 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (3,89 г, 15 ммоль), Pd-dppf (0,932 г, 1,27 ммоль) и KOAc (3,75 г, 38 ммоль) в 55 мл диоксана перемешивали при 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали. После очистки материала, полученного из фильтрата, с помощью хроматографии на диоксиде кремния (ДХМ-гексаны) получали (S)-6-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  10,24 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J = 7,1, 4,3 Гц, 1H), 6,33 (дд, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 4,66 – 4,57 (м, 2H), 3,36 (ддд, J = 17,2, 8,7, 5,7 Гц, 1H), 3,15 (ддд, J = 17,2, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 2,60 (дддд, J = 14,1, 8,6, 7,1, 5,6 Гц, 1H), 2,26 – 2,13 (м, 1H), 1,34 (с, 12H), 1,31 – 1,18 (м, 2H), 0,07 (с, 9H).

Раствор (S)-6-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (3,20 г, 6,71 ммоль), 1,3-дибром-2-хлорбензола (5,44 г, 20,1 ммоль), Pd-dppf (0,490 г, 0,67 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,34 г, 17 ммоль) в 60 мл диоксана и 6 мл воды перемешивали при 90 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли

EtOAc, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и фильтровали через целит, и концентрировали. После очистки материала, полученного из фильтрата, с помощью хроматографии на диоксиде кремния (ДХМ-гексаны) получали (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,24 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 – 7,13 (м, 3H), 6,59 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,62 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 2,82 (тк, J = 16,5, 8,5, 6,8 Гц, 1H), 2,68 – 2,59 (м, 2H), 2,24 – 2,15 (м, 1H), 1,30 – 1,18 (м, 3H), 0,07 (с, 9H).

Раствор (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (1,31 г, 2,41 ммоль) в 6 мл хлороформа и 3 мл ДМФА обрабатывали реагентом Palau-Cl (2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидин (реагент Varan CBMG) 631 мг, 3,01 ммоль) и ТФК (37 мкл, 0,48 ммоль) в виде 10% раствора в ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, затем разбавляли ДХМ и обрабатывали 10 мл насыщенного раствора тиосульфата и 20 мл раствора NaHCO<sub>3</sub>. После энергичного перемешивания в течение 10 минут отделяли органический слой, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. После очистки колоночной хроматографией (ISCO, элюирование смесью ДХМ-гексаны) получали (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегид. Получали также 120 мг исходного вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,20 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 – 7,14 (м, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,58 (д, J = 22,9 Гц, 1H), 4,61 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 2,94 – 2,77 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,28 – 2,20 (м, 1H), 1,27 – 1,17 (м, 2H), 0,07 (с, 9H).

Раствор (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (500 мг, 0,86 ммоль) в 6 мл ДМФА обрабатывали CsF (524 мг, 3,45 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 60 °С. Охлаждали до 0 °С и обрабатывали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (357 мг, 2,6 ммоль), гидрохлоридом 3-(хлорметил)-5-(метилсульфонил)пиридина (251 мг, 1,04 ммоль) и NaI (130 мг, 0,86 ммоль). Оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали 2% раствором LiCl, сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки колоночной хроматографией (ISCO, элюирование смесью EtOAc-гексаны) получали (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 648,97; найдено: 648,94.

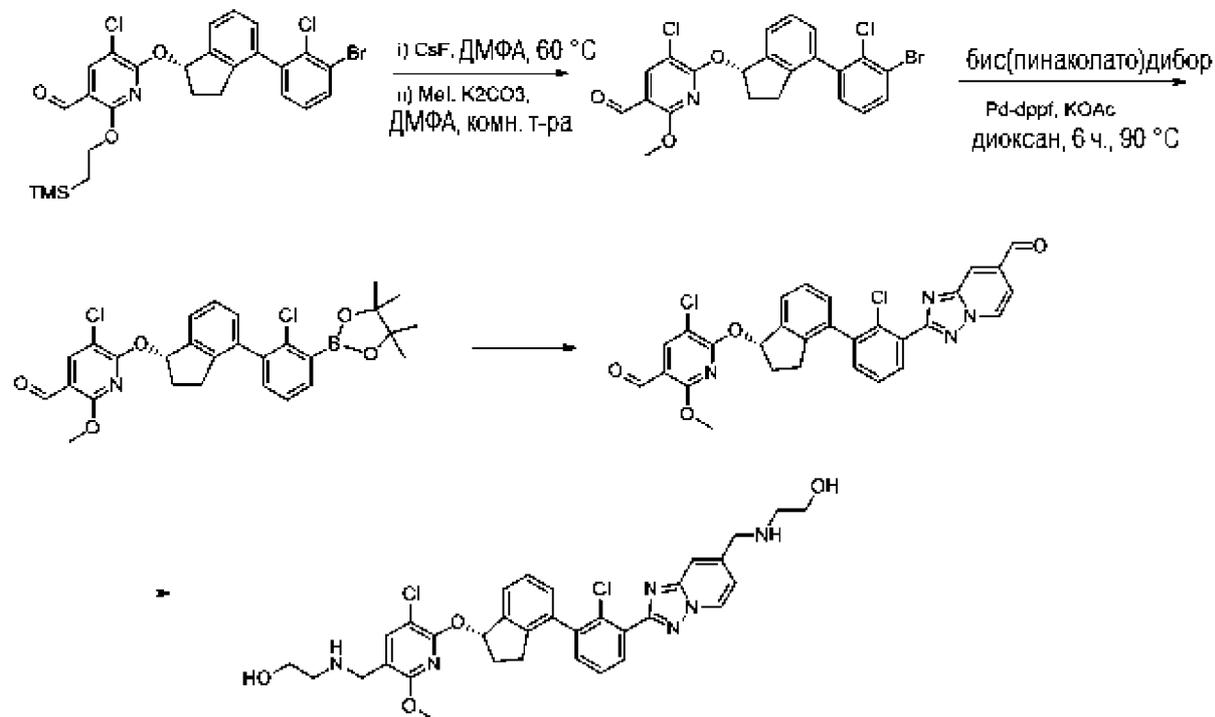
Раствор (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегида (291 мг, 0,45 ммоль) в 5 мл ДМФА и 0,5 мл H<sub>2</sub>O обрабатывали 2-(триметилсилил)этил-(2-гидроксиэтил)(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)карбаматом (233 мг, 0,52 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 мг, 1,4 ммоль) и

Pd-dppf (33 мг, 0,045 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при 80 °С. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки колоночной хроматографией (ISCO, элюирование смесью EtOAc-гексаны) получали 2-(триметилсилил)этил-(S)-(2-((2'-хлор-3'-(1-((3-хлор-5-формил-6-((5-  
5 (метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-[1,1'-  
бифенил]-4-ил)окси)этил(2-гидроксиэтил)карбамат. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>SSi: 892,22; найдено: 891,83.

Раствор 2-(триметилсилил)этил (S)-(2-((2'-хлор-3'-(1-((3-хлор-5-формил-6-((5-  
10 (метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-[1,1'-  
бифенил]-4-ил)окси)этил(2-гидроксиэтил)карбамата (290 мг, 0,32 ммоль) в 2 мл ТГФ  
обрабатывали 1,0 М раствором ТВАФ в ТГФ (0,487 мл, 0,487 ммоль) и перемешивали в течение 18  
часов при 20 °С. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой  
промывали водой, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S)-  
15 5-хлор-6-((4-(2-хлор-4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-  
инден-1-ил)окси)-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегида. ЖХМС-ИЭР+  
(m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S: 748,12; найдено: 748,03.

(S)-4-(((5-Хлор-6-(((S)-4-(2-хлор-4'-(2-((2-гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1'-бифенил]-3-  
ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-3-  
ил)метил)амино)-3-гидроксибутановую кислоту получали из (S)-5-хлор-6-((4-(2-хлор-4'-(2-((2-  
20 гидроксиэтил)амино)этокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-((5-  
(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегида с использованием общей методики D  
восстановительного аминирования. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,03 (с, 2H), 8,50 (с, 1H),  
7,90 (с, 1H), 7,54 (с, 4H), 7,45 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (м, 2H), 7,29 – 7,18 (м, 3H), 6,52 (с, 1H),  
5,70 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,27 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 3,17 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 3,07 (дд, J =  
25 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,95 – 2,87 (м, 2H), 2,76 (с, 1H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 2,10 (с, 1H). ЖХМС-ИЭР+  
(m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S: 851,22; найдено: 851,00.

**Пример 638: (S)-2-(((2-(2-хлор-3-(1-((3-хлор-5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)метил)амино)этан-1-ол**



5 Раствор (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-2-(2-(триметилсилил)этокси)никотинальдегида (400 мг, 0,69 ммоль) в 3 мл ДМФА обрабатывали CsF (419 мг, 2,76 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 60 °С. Охлаждали до 0 °С и обрабатывали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (286 мг, 2,07 ммоль) и метилиодидом (64 мкл, 1,04 ммоль). Оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь  
10 разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали 2% раствором LiCl, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки колоночной хроматографией (ISCO, элюирование смесью EtOAc-гексаны) получали (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-2-метоксиникотинальдегид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 491,97; найдено: 491,83.

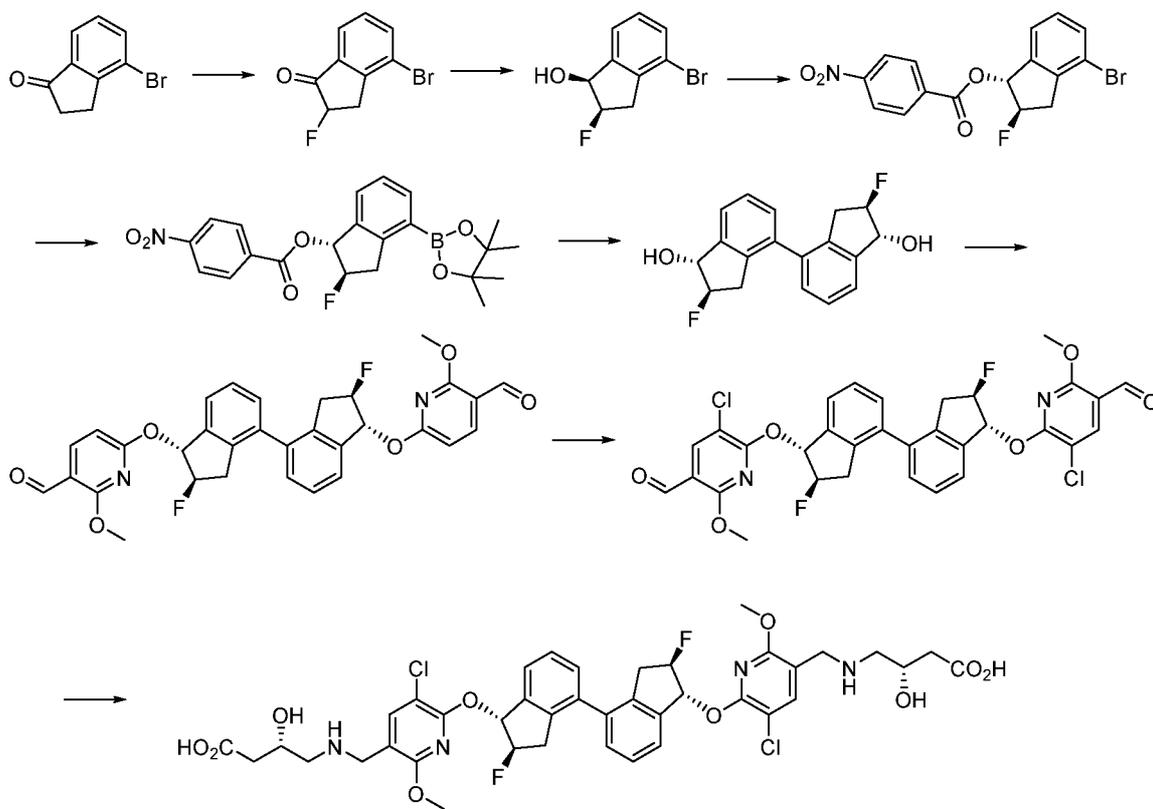
15 Раствор (S)-6-((4-(3-бром-2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-хлор-2-метоксиникотинальдегида (357 мг, 0,72 ммоль) в 5 мл диоксана обрабатывали бис(пинаколато)дибором (221 мг, 0,87 ммоль), Pd-dppf (53 мг, 0,073 ммоль) и KOAc (213 мг, 2,2 ммоль) и нагревали при 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. После очистки колоночной хроматографией (ISCO, элюирование смесью EtOAc-гексаны) получали (S)-5-хлор-6-((4-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метоксиникотинальдегид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>BCl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>: 540,14; найдено: 540,32.

20

Получали раствор (S)-5-хлор-6-((4-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метоксиникотинальдегида (45 мг, 0,083 ммоль), 2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбальдегида (26 мг, 0,115 ммоль), дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (7 мг, 0,009 ммоль) и карбоната натрия (120 мкл, 0,24 ммоль, 2 М раствор в воде). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 45 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле ISCO с получением (S)-2-(2-хлор-3-(1-((3-хлор-5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбальдегида.

Сначала растворяли этаноламин (15 мкл, 0,25 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) и уксусной кислоте (0,6 мл). После перемешивания в течение 10 минут растворяли (S)-2-(2-хлор-3-(1-((3-хлор-5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбальдегид (17 мг, 0,03 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл), затем медленно, по каплям добавляли его в смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (57 мг, 0,27 ммоль). Через 1 час реакцию гасили добавлением 400 мкл трифторуксусной кислоты. После очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ получали (S)-2-(((2-(2-хлор-3-(1-((3-хлор-5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)метил)амино)этан-1-ол. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 8,70 (с, 2H), 8,07 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 7,3, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,30 (д, J = 21,2 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,68 (дт, J = 9,3, 4,6 Гц, 3H), 3,04 (д, J = 19,4 Гц, 4H), 2,93 - 2,83 (м, 1H), 2,79 - 2,66 (м, 2H), 2,11 (д, J = 19,3 Гц, 1H). ЭР/МС (m/z, M+H<sup>+</sup>): 648,9.

**Пример 639: (3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



5           Перемешанную смесь тетрафторбората 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (3,00 г, 14,2 ммоль), 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизабицикло[2,2,2]октан-1,4-дииа (6,04 г, 17,1 ммоль) и серной кислоты (75,8 мкл, 1,42 ммоль) в метаноле (30 мл) нагревали до 62 °С. Через 22 часа полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (50 мл) и диэтиловый эфир (200 мл). Органический слой промывали водой (200 мл), сушили над безводным сульфатом  
10           магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 10% этилацетата в гексанах) с получением 4-бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она.

              [N-[(1R,2R)-2-(Амино-κN)-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамидато-κN]хлор[(1,2,3,4,5,6-η)-1-метил-4-(1-метилэтил)бензол]рутений (21 мг, 0,033 ммоль) добавляли к  
15           перемешанной смеси 4-бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (750 мг, 3,27 ммоль), муравьиной кислоты (890 мкл, 24 ммоль), триэтиламина (2,7 мл, 20 ммоль) и дихлорметана (400 мкл) при комнатной температуре. Через 24 часа добавляли диэтиловый эфир (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном  
20           давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 30% этилацетата в гексанах) с получением (1S,2R)-4-бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола.

Диизопропилазодикарбоксилат (572 мкл, 2,95 ммоль) в течение 2 минут через шприц добавляли к перемешанной смеси (1S,2R)-4-бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (455 мг, 1,97 ммоль), 4-нитробензойной кислоты (494 мг, 2,95 ммоль) и трифенилфосфина (826 мг, 3,15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С. Через 5 минут полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 13 часов полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 20% этилацетата в гексанах) с получением (1R,2R)-4-бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил-4-нитробензоата.

Энергично перемешиваемую смесь (1R,2R)-4-бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил-4-нитробензоата (287 мг, 0,754 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (230 мг, 0,905 ммоль), ацетата калия (197 мг, 2,01 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (28 мг, 0,038 ммоль) в 1,4-диоксане (7,0 мл) нагревали до 95 °С. Через 13 часов полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 12% этилацетата в гексанах) с получением (1R,2R)-2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил-4-нитробензоата.

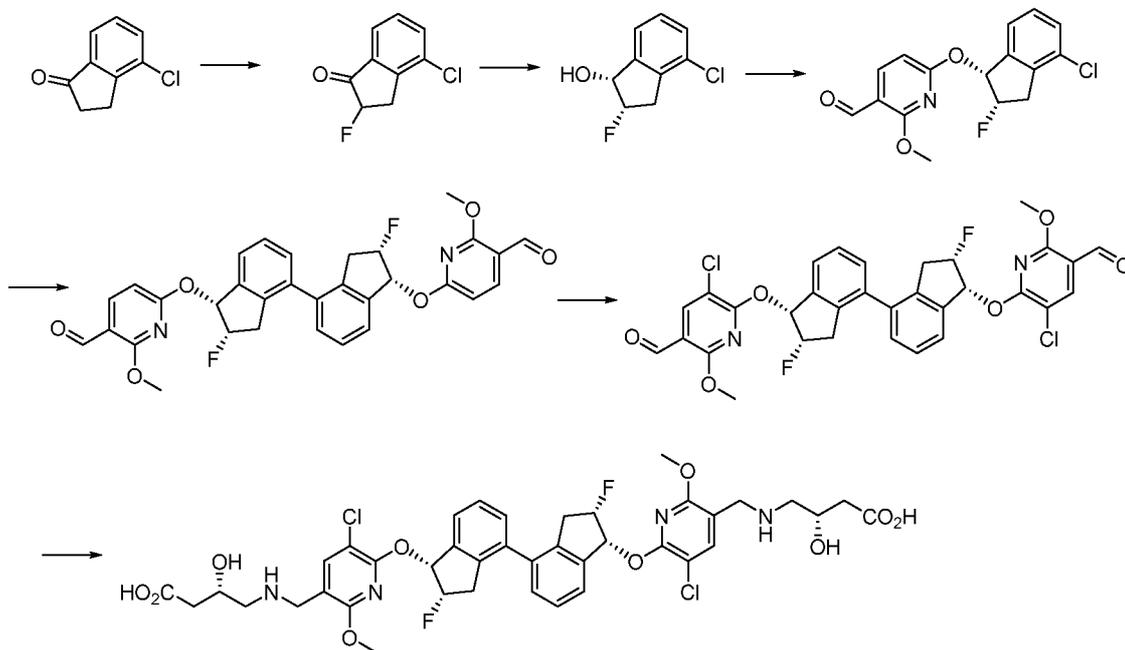
Энергично перемешиваемую смесь (1R,2R)-4-бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил-4-нитробензоата (287 мг, 0,754 ммоль), (1R,2R)-2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил-4-нитробензоата (322 мг, 0,754 ммоль), насыщенного водного раствора карбоната натрия (943 мкл) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (59 мг, 0,075 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) нагревали до 90 °С. Через 5 часов полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (60 мл). Органический слой промывали смесью насыщенного солевого раствора и воды (2:1 об.:об., 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 50% этилацетата в гексанах) с получением смеси (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил-бис(4-нитробензоата), (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-1'-гидрокси-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1-ил-4-нитробензоата и (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диола. Полученную смесь растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и метаноле (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Добавляли водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 6,0 мл, 6,0 ммоль). Через 20 минут добавляли этилацетат (63 мл) и диэтиловый эфир (63 мл). Органический слой последовательно промывали водой (100 мл), смесью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и воды (1:1 об.:об., 100 мл), и водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диола.

Энергично перемешиваемую смесь (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диола (185 мг, 0,612 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (420 мг, 2,45 ммоль), карбоната цезия (917 мг, 2,82 ммоль) и метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (97 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (7,0 мл) нагревали до 100 °С. Через 14,5 часа полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 30% этилацетата в гексанах) с получением 6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида).

10 Раствор хлороводорода (4,0 M в 1,4-диоксане, 96,3 мкл, 0,385 ммоль) через шприц добавляли к перемешанной смеси 6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида) (103 мг, 0,179 ммоль) и 2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидина (82,7 мг, 0,394 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) и хлорформе (8,0 мл) при комнатной температуре. Через 40 минут добавляли 2-хлор-1,3-  
15 бис(метоксикарбонил)гуанидин (37,6 мг, 0,179 ммоль). Через 1 минуту через шприц добавляли раствор хлороводорода (4,0 M в 1,4-диоксане, 44,8 мкл, 0,179 ммоль). Через 30 минут добавляли этилацетат (60 мл). Органический слой последовательно промывали водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-  
20 хроматографией на силикагеле (0 – 30% этилацетата в гексанах) с получением 6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида).

Триацетоксиборгидрид натрия (126 мг, 0,596 ммоль) добавляли к перемешанной смеси 6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-  
25 диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) (38 мг, 0,060 ммоль), (S)-4-амино-3-гидроксипропановой кислоты (85,1 мг, 0,715 ммоль) и уксусной кислоты (0,20 мл) в диметилсульфоксиде (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 45 минут добавляли трифторуксусную кислоту (60 мкл) и очищали полученную смесь обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением  
30 (3S,3'S)-4,4'-((((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3'-диил))бис(метилена)бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановой кислоты). ЭР/МС (m/z, M+H<sup>+</sup>): 847,2.

**Пример 640: (3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановая кислота)**



5           Перемешанную смесь тетрафторбората 4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (3,00 г, 18,0 ммоль), 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-диазабицикло[2,2,2]октан-1,4-дииа (7,66 г, 21,6 ммоль) и серной кислоты (96,0 мкл, 1,80 ммоль) в метаноле (40 мл) нагревали до 65 °С. Через 18 часов полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (50 мл) и диэтиловый эфир (200 мл). Органический слой промывали водой (200 мл), сушили над безводным сульфатом

10           магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 10% этилацетата в гексанах) с получением 4-хлор-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она.

              [N-[(1S,2S)-2-(Амино-κN)-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамидато-κN]хлор[(1,2,3,4,5,6-η)-1-метил-4-(1-метилэтил)бензол]рутений (90,9 мг, 0,143 ммоль) добавляли к

15           перемешанной смеси 4-хлор-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (2,64 г, 14,3 ммоль), муравьиной кислоты (3,88 мл, 103 ммоль), триэтиламина (12 мл, 86 ммоль) и дихлорметана (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 18 часов добавляли диэтиловый эфир (150 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 90 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

20           Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 20% этилацетата в гексанах) с получением (1R,2S)-4-хлор-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола.

              Энергично перемешиваемую смесь (1R,2S)-4-хлор-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (1,00 г, 5,36 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (1,10 г, 6,43 ммоль), карбоната цезия (2,27 г, 6,97 ммоль) и метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-

25           бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (128 мг, 0,161 ммоль) в толуоле (8,0 мл)

нагревали до 105 °С. Через 3,5 часа полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 20% этилацетата в гексанах) с получением 6-(((1R,2S)-4-хлор-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метоксиникотинальдегида.

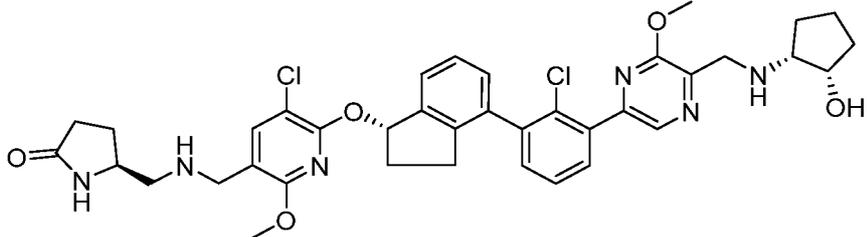
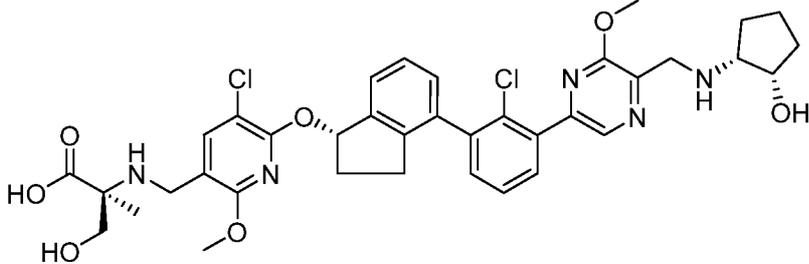
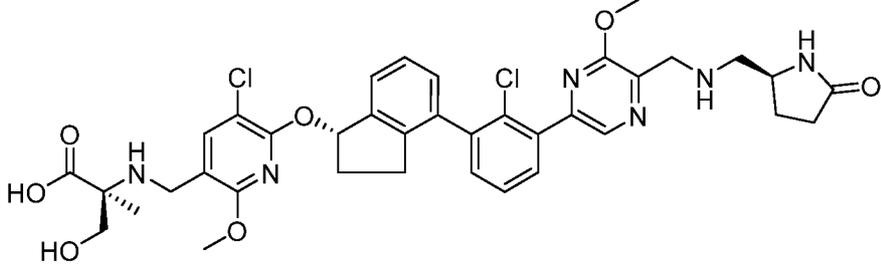
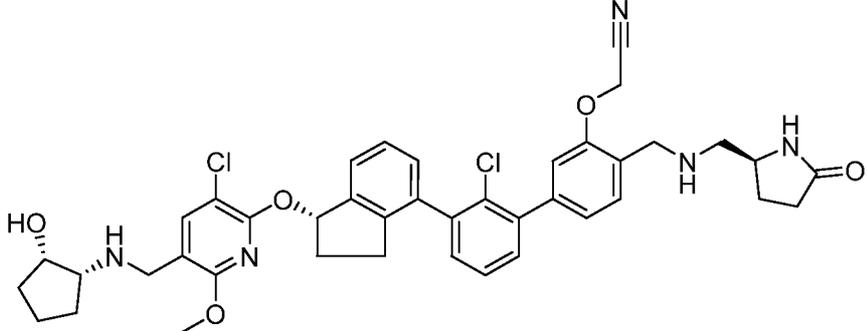
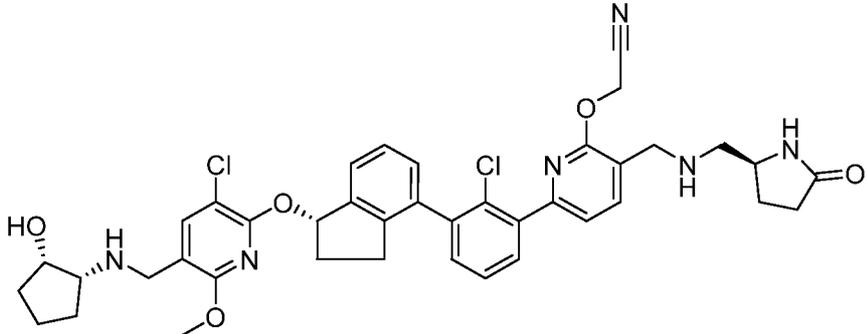
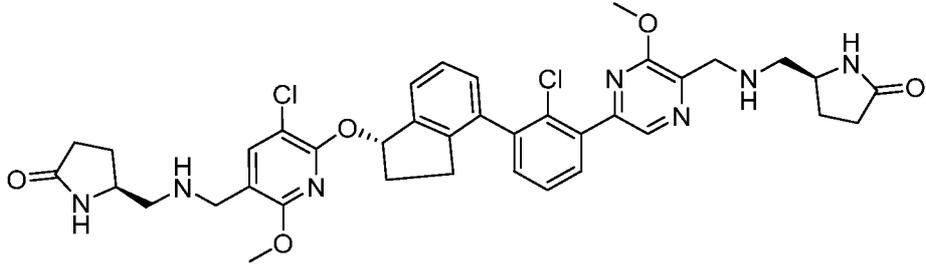
5 Энергично перемешиваемую смесь 6-(((1R,2S)-4-хлор-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метоксиникотинальдегида (312 мг, 0,970 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (123 мг, 0,485 ммоль), насыщенного водного раствора карбоната натрия (1,94 мл) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (76 мг, 0,097 ммоль) в 1,4-диоксане (9,0 мл) нагревали до 100 °С. Через 15 часов полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (50 мл). Органический слой промывали смесью насыщенного солевого раствора и воды (2:1 об.:об., 30 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 30% этилацетата в гексанах) с получением 6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида).

Раствор хлороводорода (4,0 М в 1,4-диоксане, 136 мкл, 0,542 ммоль) через шприц добавляли к перемешанной смеси 6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(2-метоксиникотинальдегида) (144 мг, 0,252 ммоль) и 2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидина (116 мг, 0,555 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) и хлороформе (8,0 мл) при комнатной температуре. Через 65 минут добавляли 2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидин (29,1 мг, 0,139 ммоль). Через 1 минуту через шприц добавляли раствор хлороводорода (4,0 М в 1,4-диоксане, 31,5 мкл, 0,126 ммоль). Через 15 минут добавляли этилацетат (60 мл). Органический слой последовательно промывали водой (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 – 30% этилацетата в гексанах) с получением 6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида).

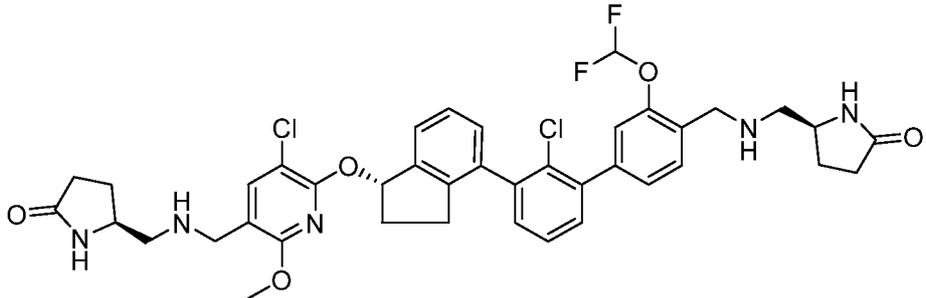
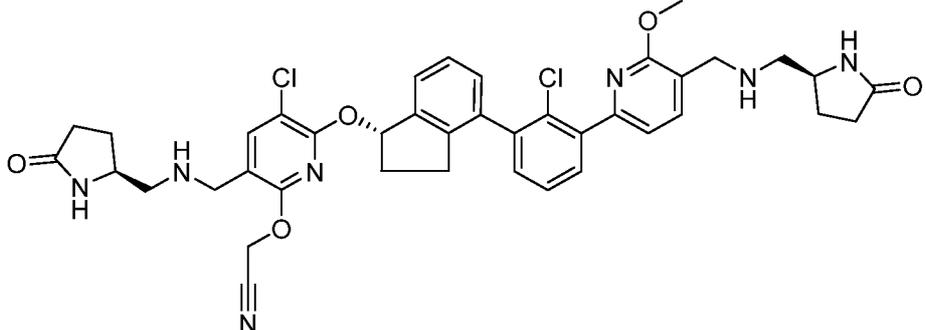
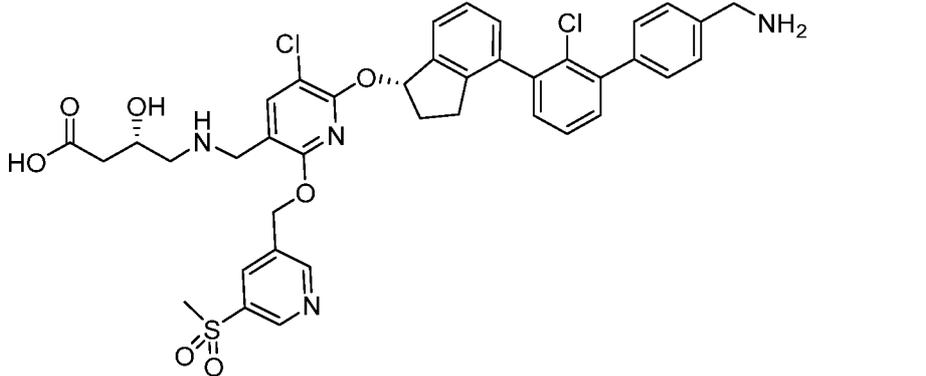
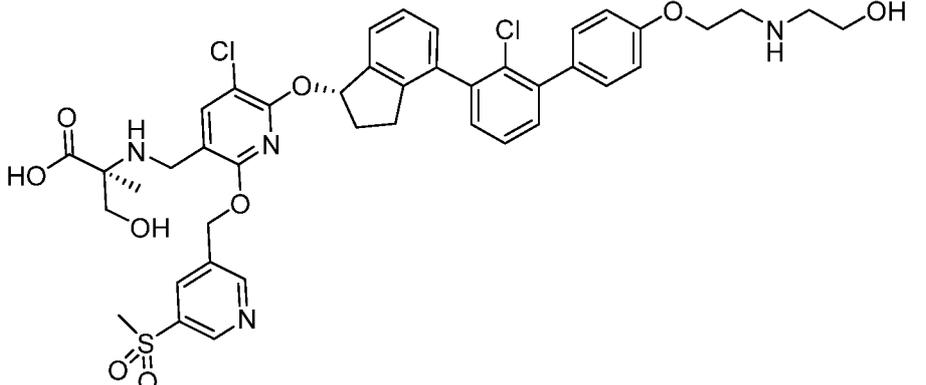
Триацетоксиборгидрид натрия (463 мг, 2,18 ммоль) добавляли к перемешанной смеси 6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегида) (140 мг, 0,218 ммоль), (S)-4-амино-3-гидроксибутановой кислоты (156 мг, 1,31 ммоль) и уксусной кислоты (0,20 мл) в диметилсульфоксиде (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 60 минут добавляли трифторуксусную кислоту (150 мкл) и очищали полученную смесь обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением (3S,3'S)-4,4'-((((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-дифтор-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-[4,4'-биинден]-1,1'-диил)бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксипиридин-6,3'-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(3-гидроксибутановой кислоты). ЭР/МС (m/z, M+H<sup>+</sup>): 847,2.

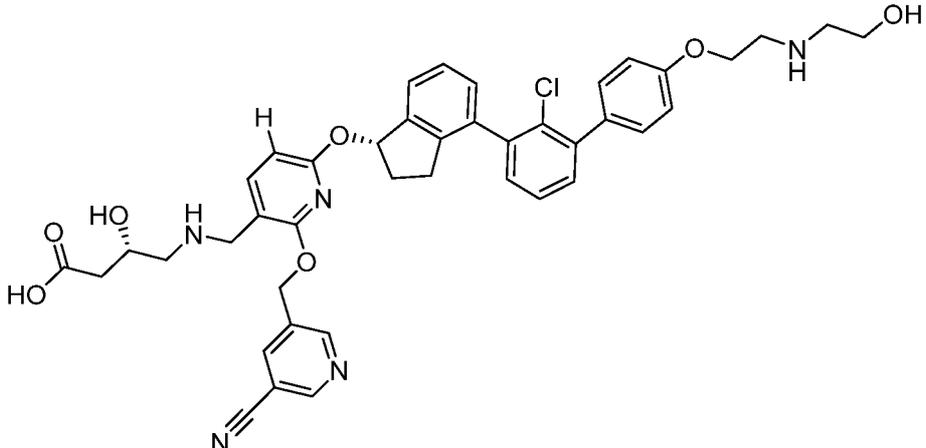
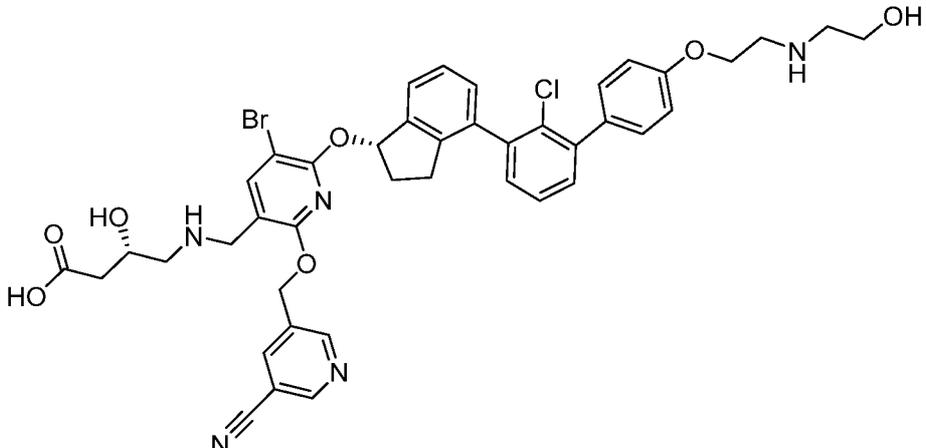
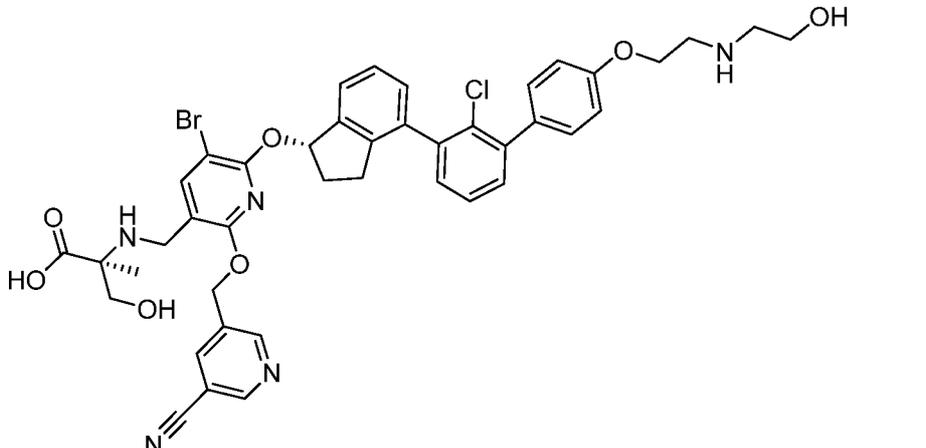
Следующие соединения получали согласно описанным в настоящем документе методикам (например, согласно Примеру 637 или 638) с использованием подходящего исходного вещества (исходных веществ) и подходящих защитных групп по необходимости.

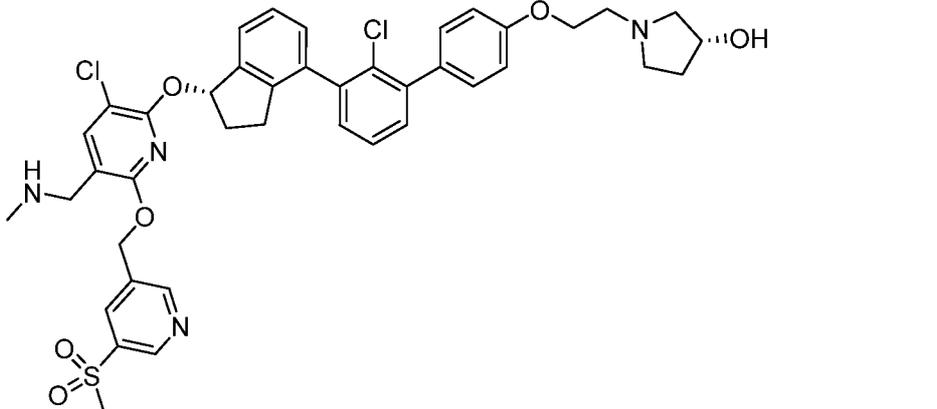
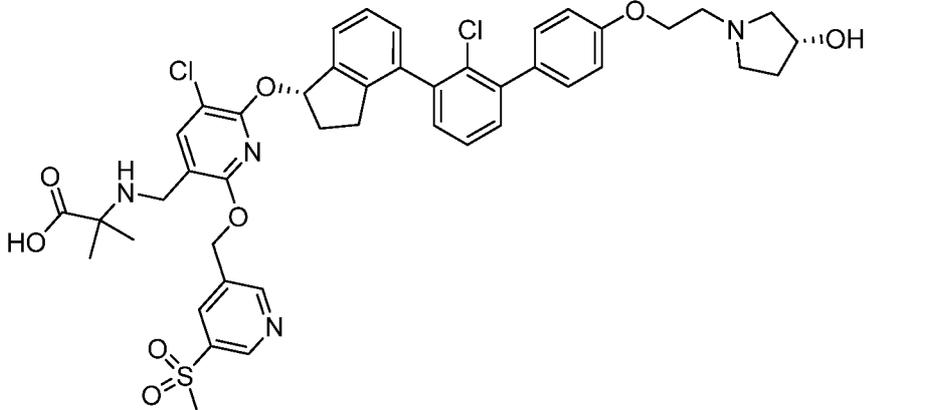
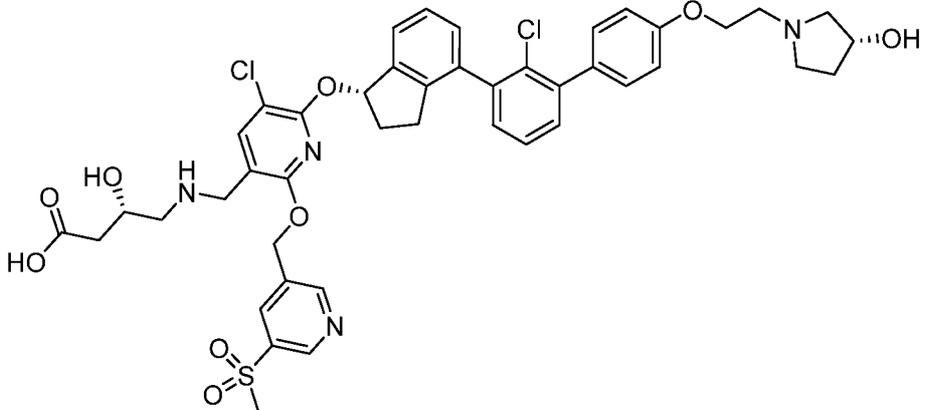
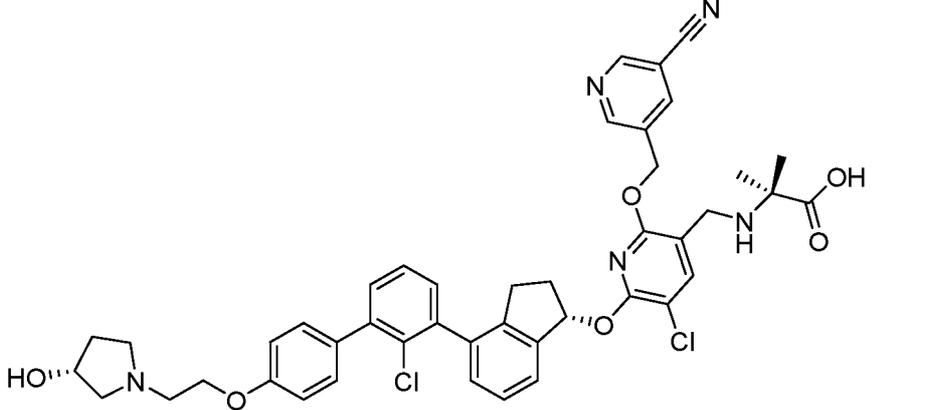
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
641		769,92
642		733,03
643		720,07
644		732,06
645		736,98
646		718,97

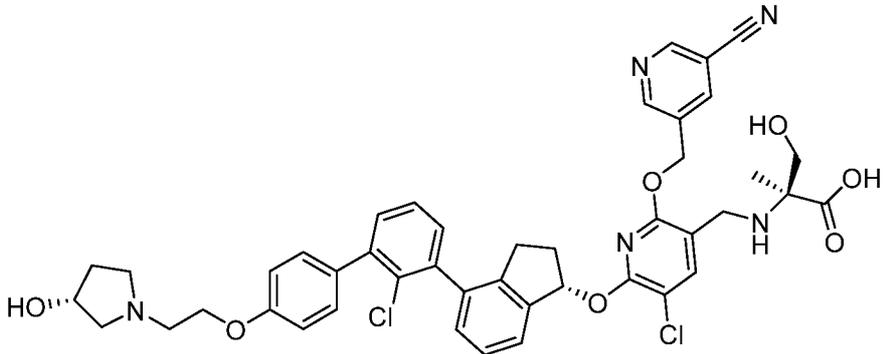
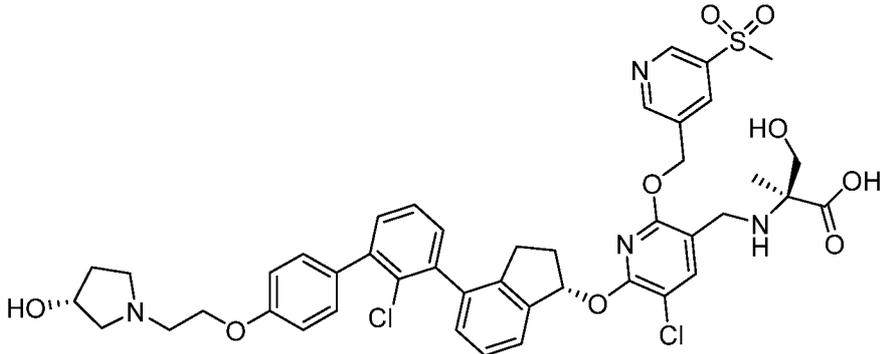
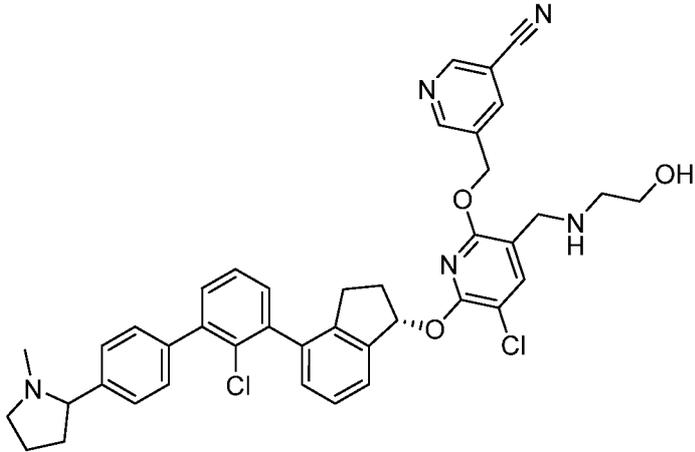
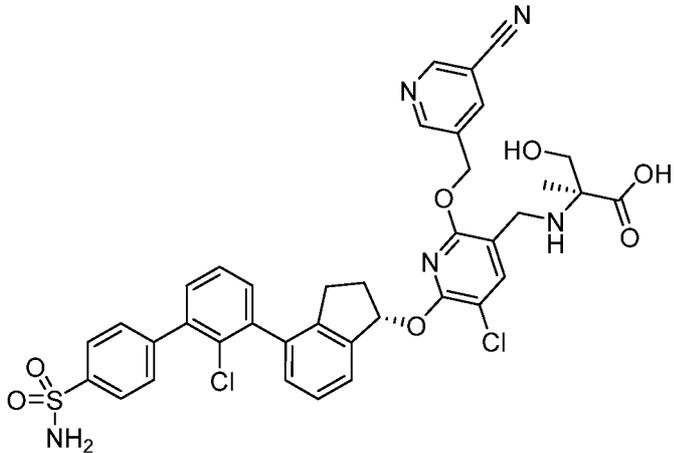
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
647		733,08
648		737,98
649		750,9
650		756,03
651		757
652		745,93

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
653		794,02
654		774
655		769,01
656		769,9

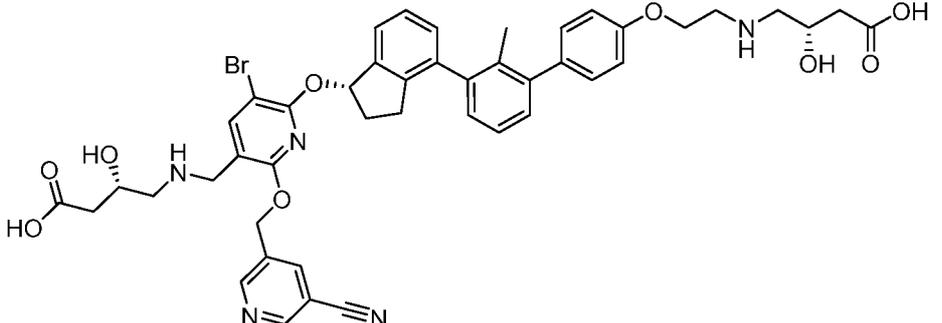
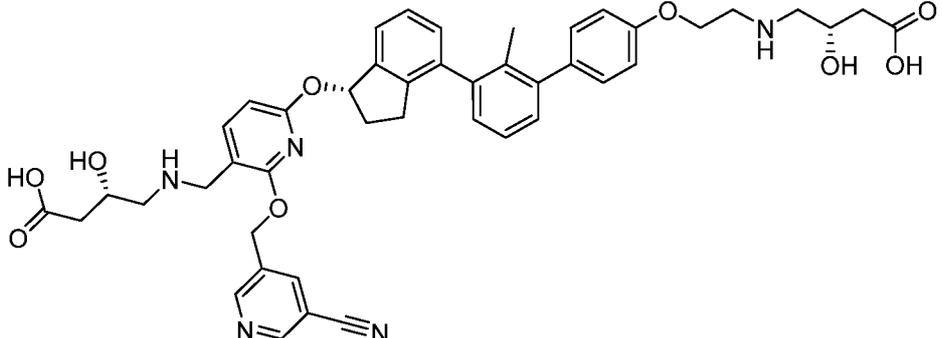
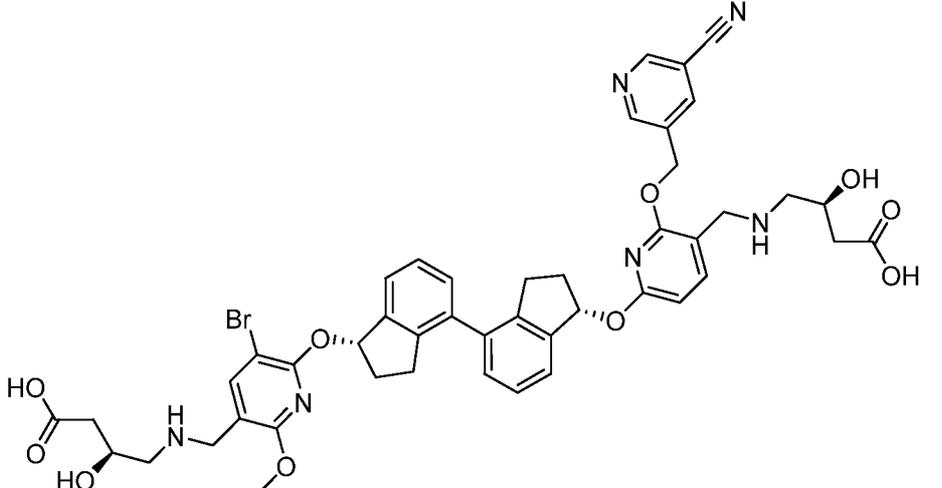
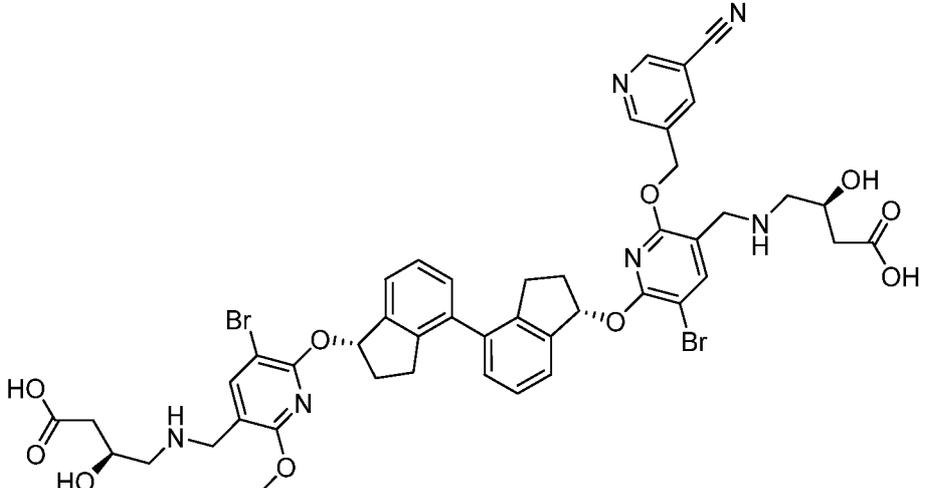
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
657		779,91
658		769,97
659		776,97
660		851,05

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
661		763,96
662		841,93
663		841,88

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
664		789,23
665		860,97
666		877,03
667		808,07

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
668		824,09
669		876,99
670		720,02
671		773,88

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
672		762,04
673		728,08
674		797,96
675		

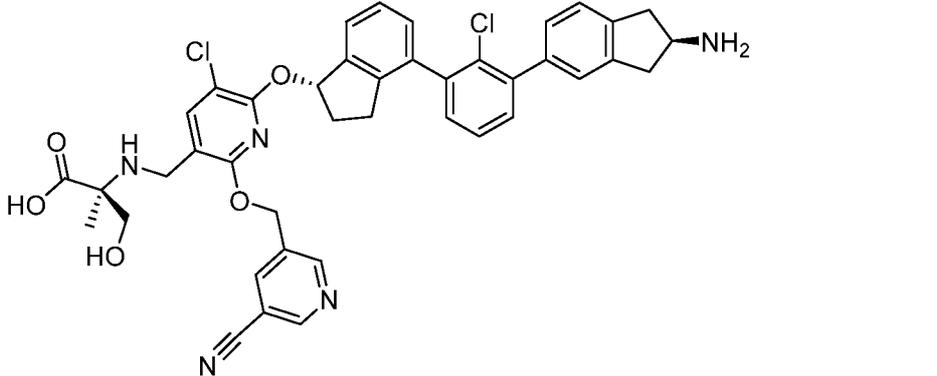
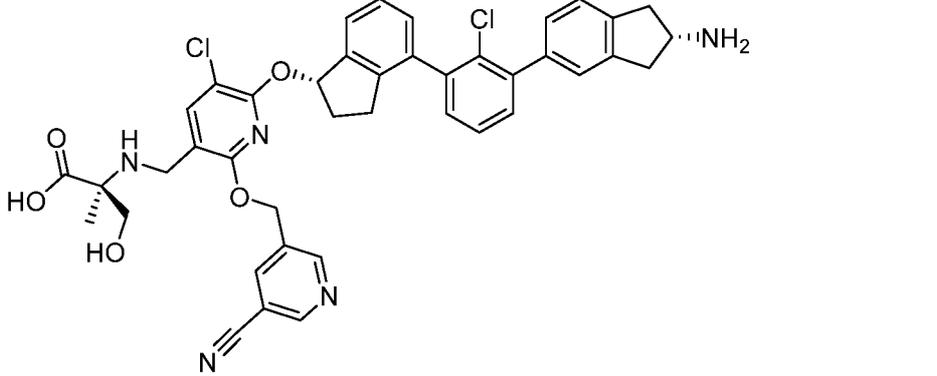
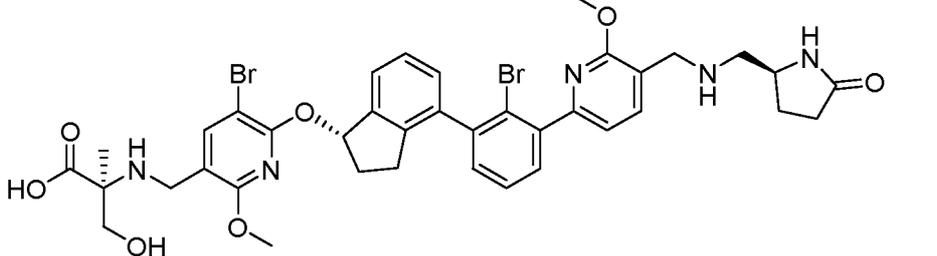
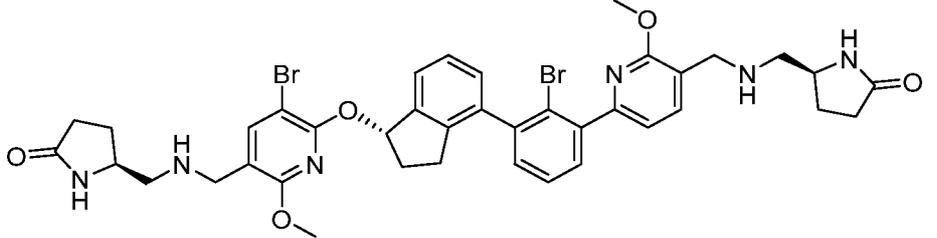
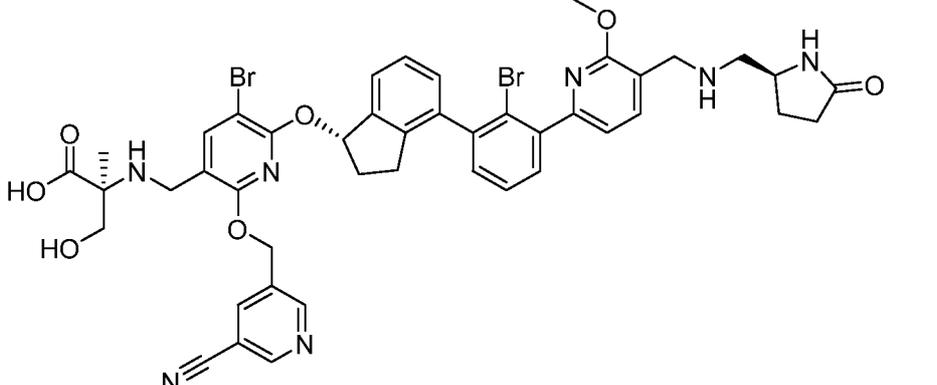
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
676		882,12
677		802,22
678		923,25
679		1003,13

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
681		679,93
682		936
683		863,9
684		863,9
685		848

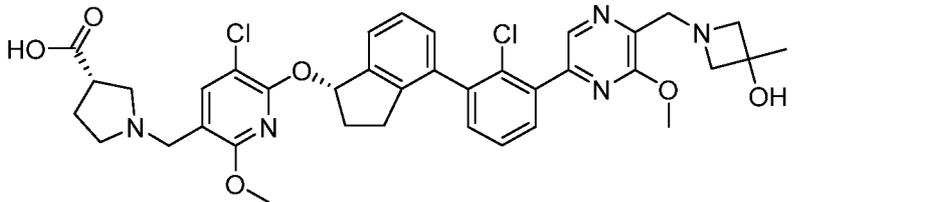
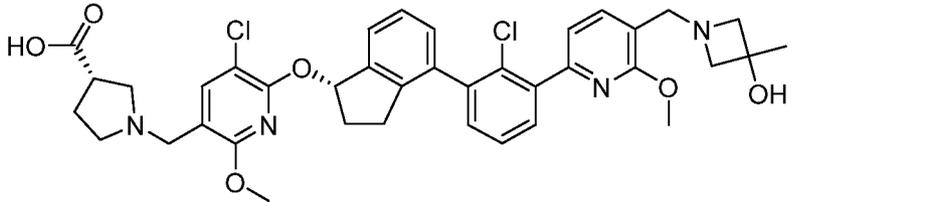
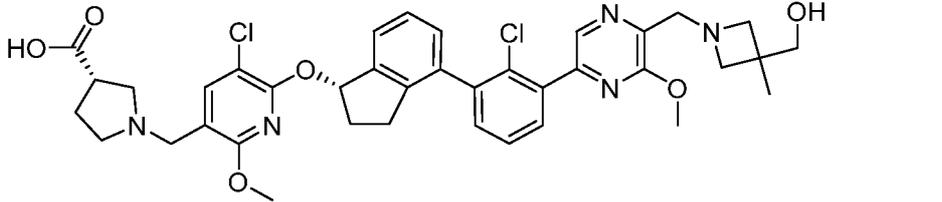
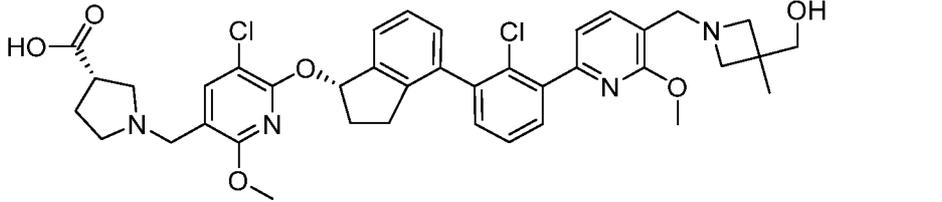
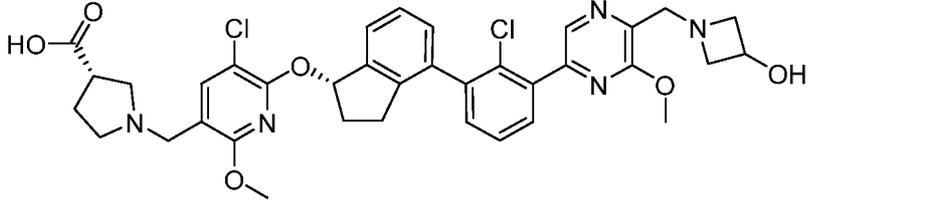
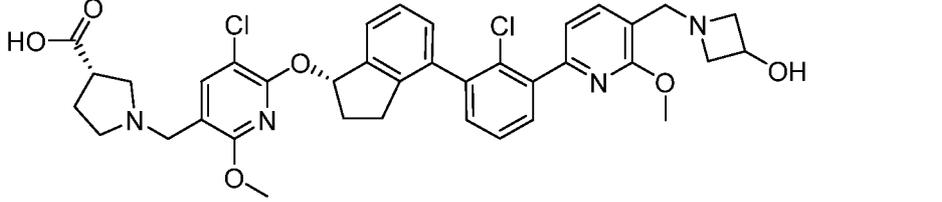
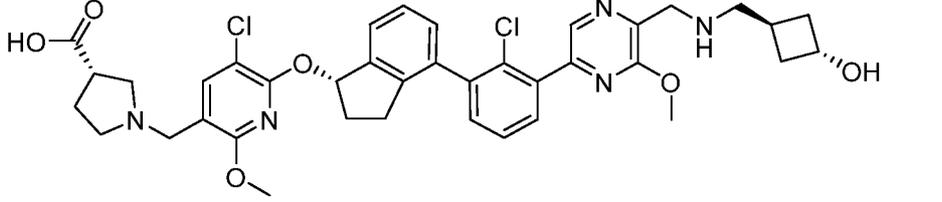
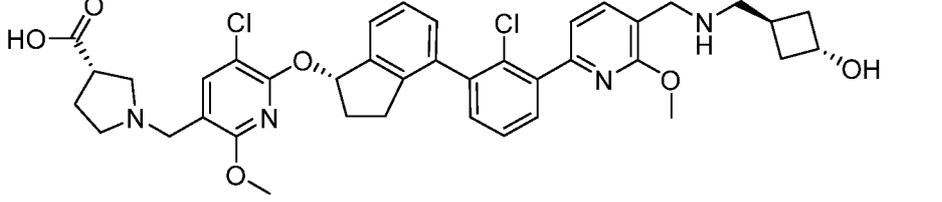
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
686		1063
687		1056,8
688		1088,9

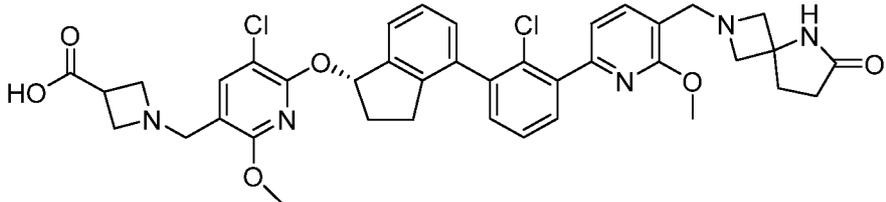
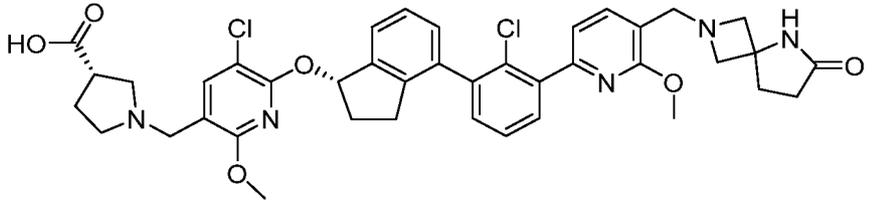
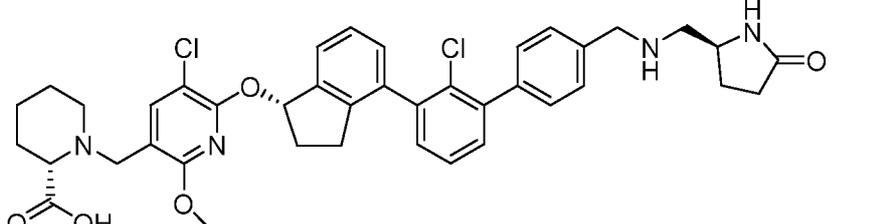
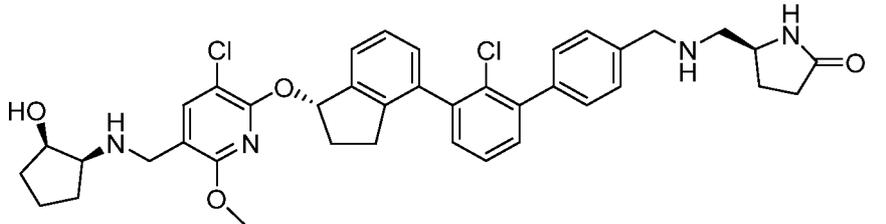
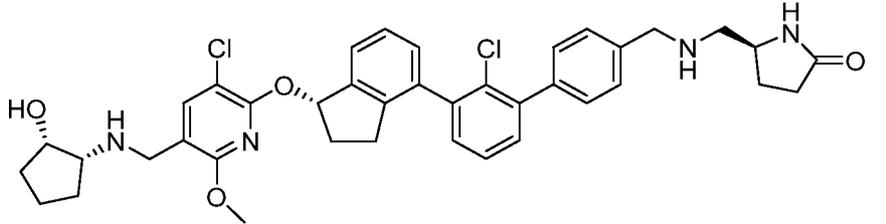
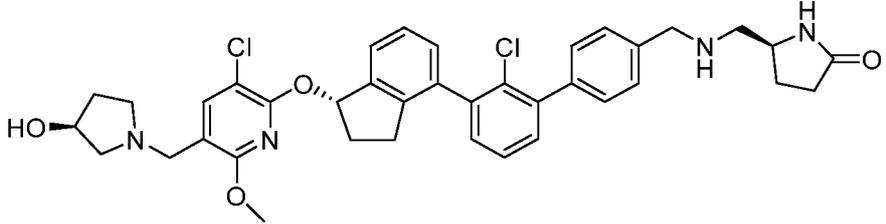
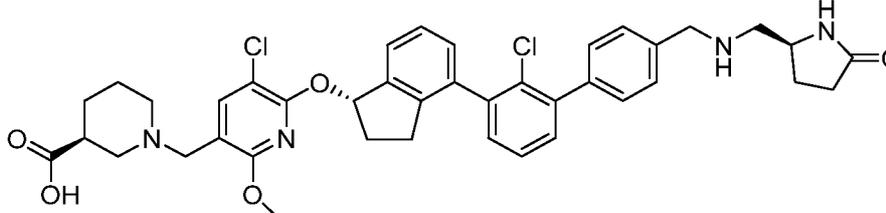


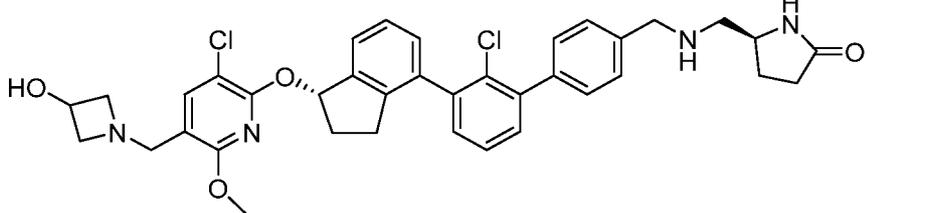
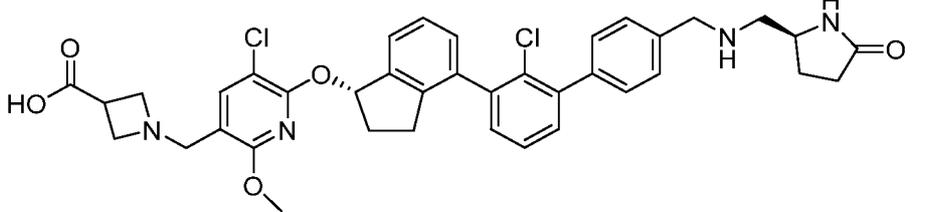
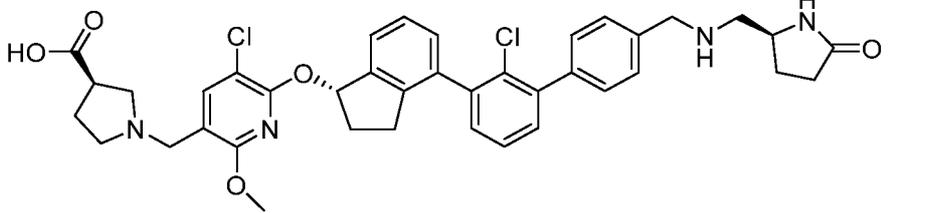
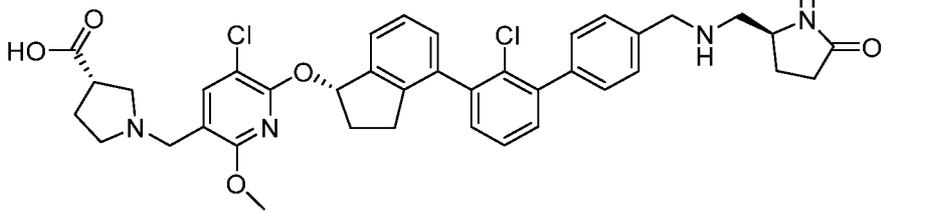
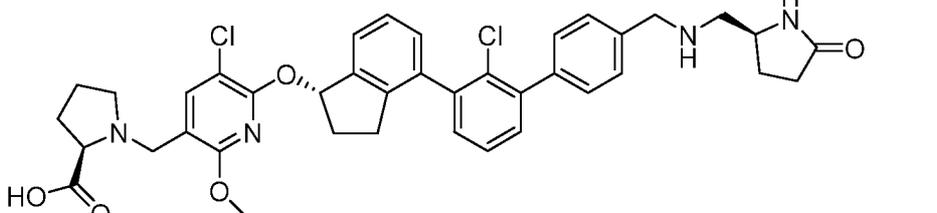
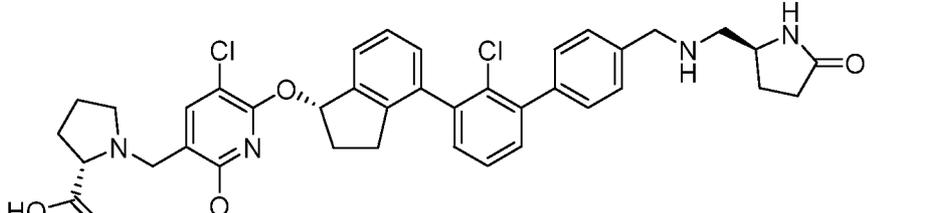
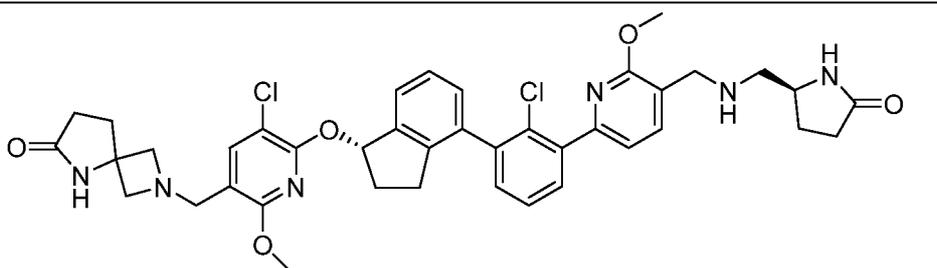
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
692		1121,7
693		1103,5
694		1121,3

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
695		751,1
696		750,8
697		860,0 (M+Na)+
698		855,2 (M+Na)+
699		940

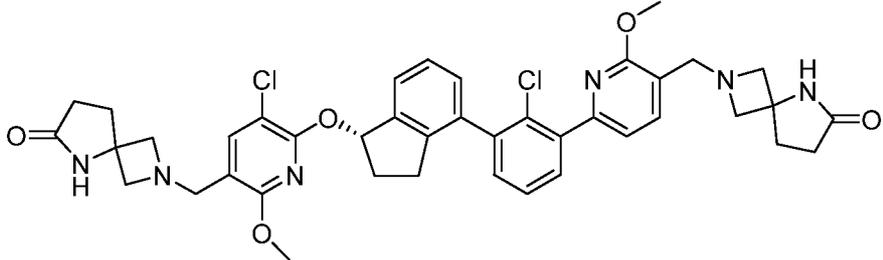
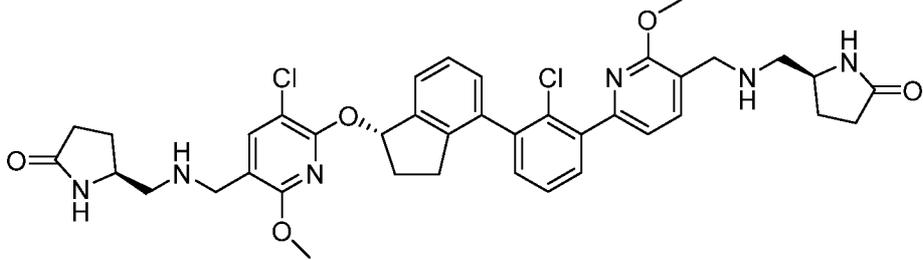
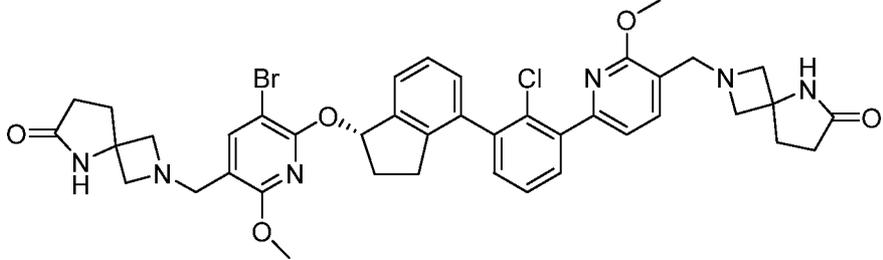
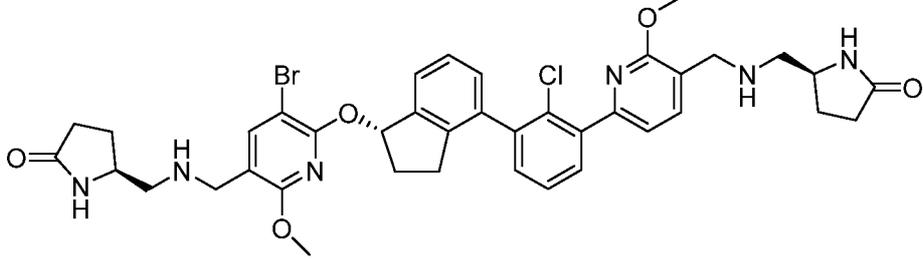
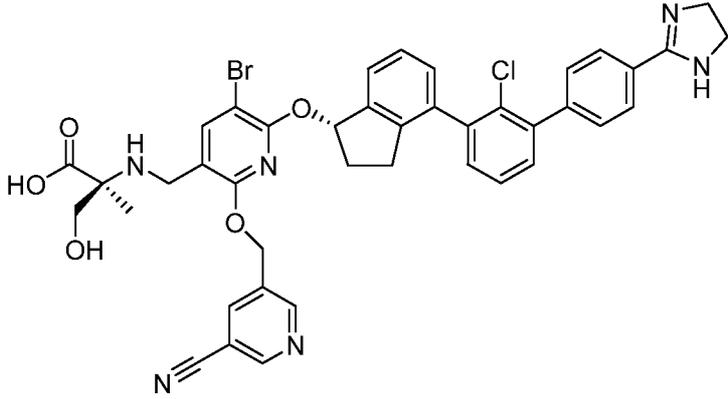
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
700		896,3
701		822,3
702		838,3
703		719,992
704		718,945

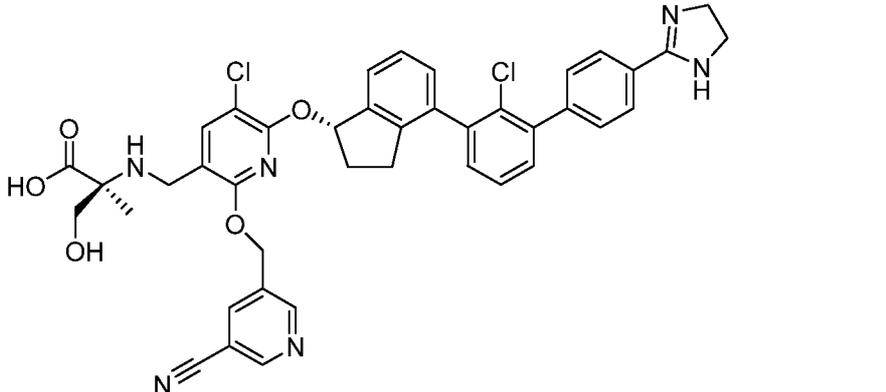
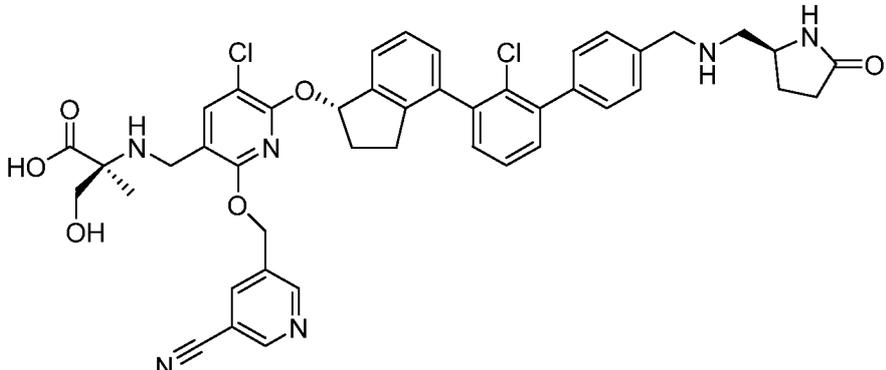
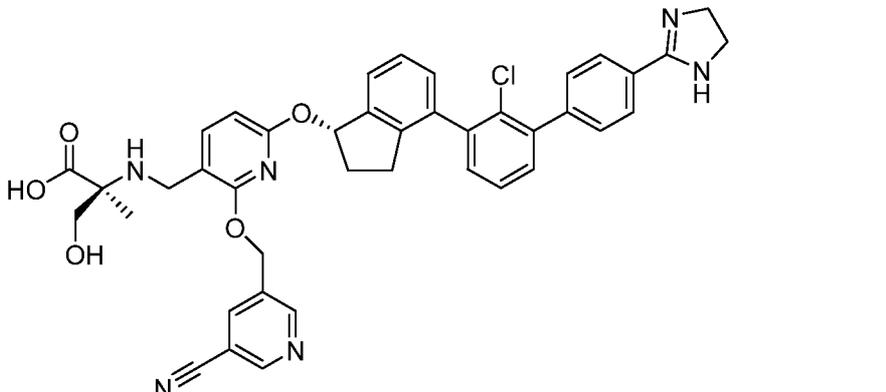
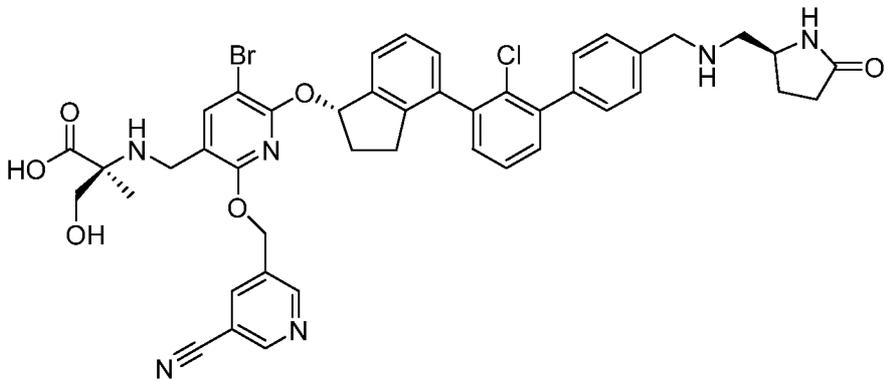
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, М+Н+)
705		719,956
706		718,918
707		733,933
708		732,974
709		705,9
710		704,884
711		733,881
712		732,962

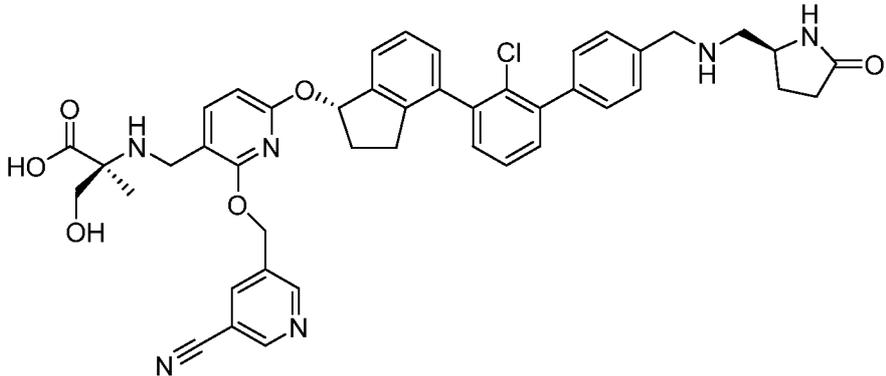
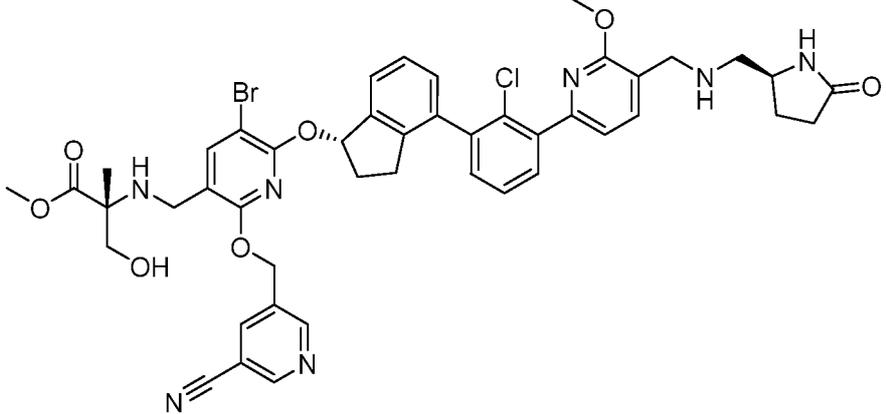
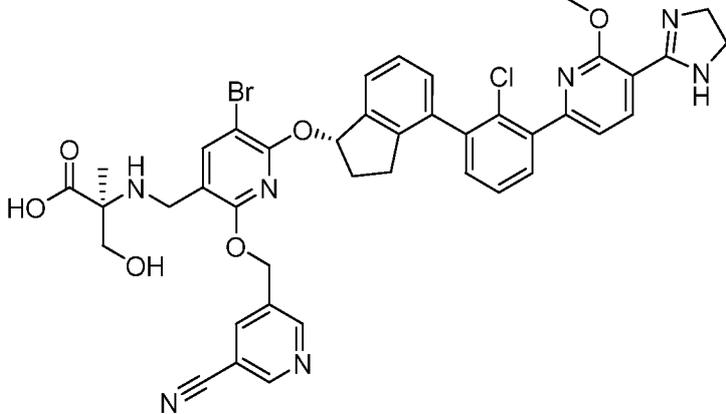
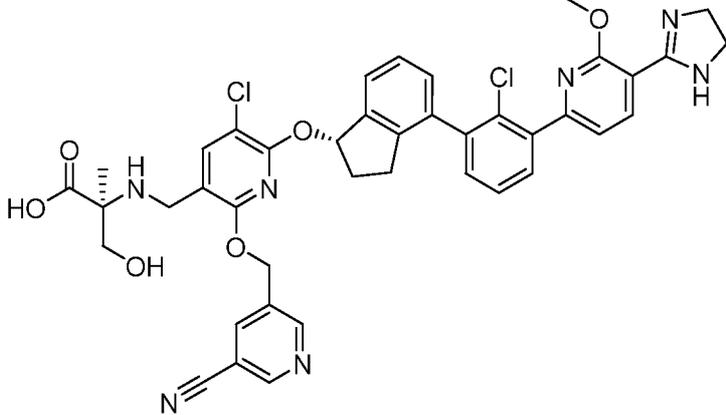
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
713		743,963
714		757,982
715		729,004
716		700,996
717		700,961
718		686,973
719		728,979

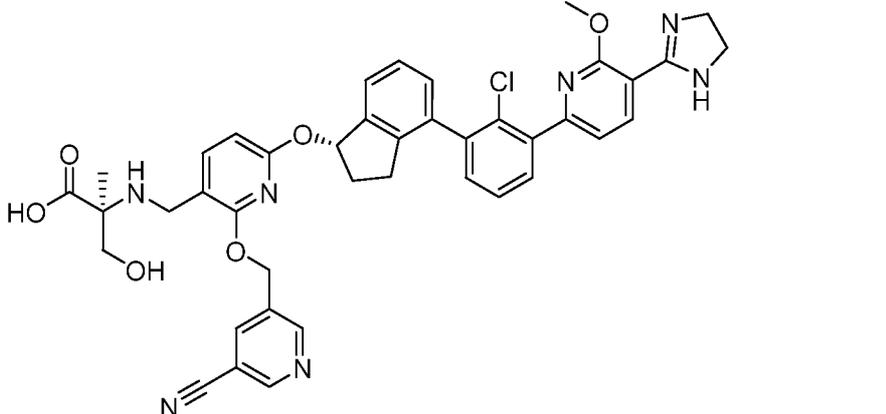
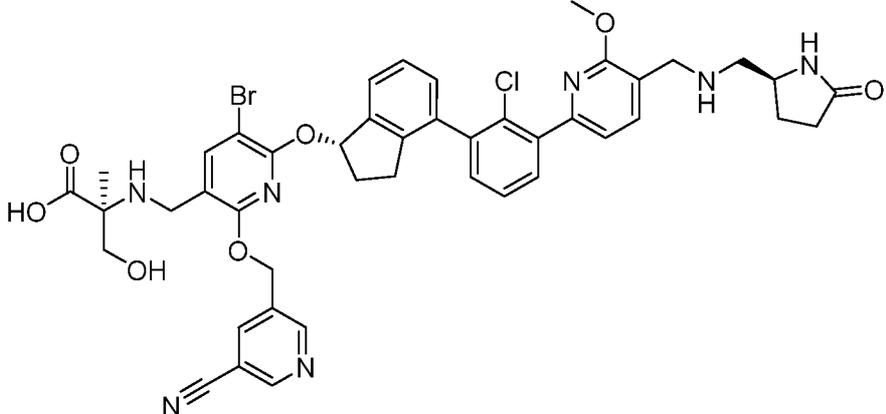
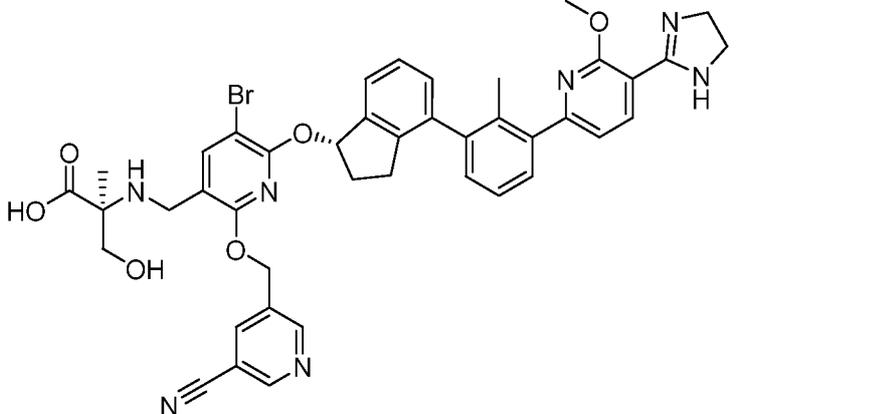
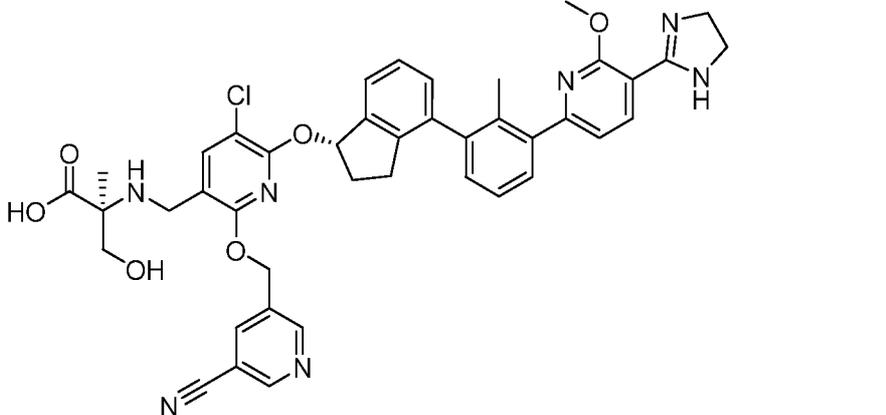
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
720		672,956
721		700,951
722		715,035
723		714,998
724		715,028
725		714,965
726		756,972

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
727		749,9
728		750,001
729		726,012
730		713,977
731		718,946
732		718,958

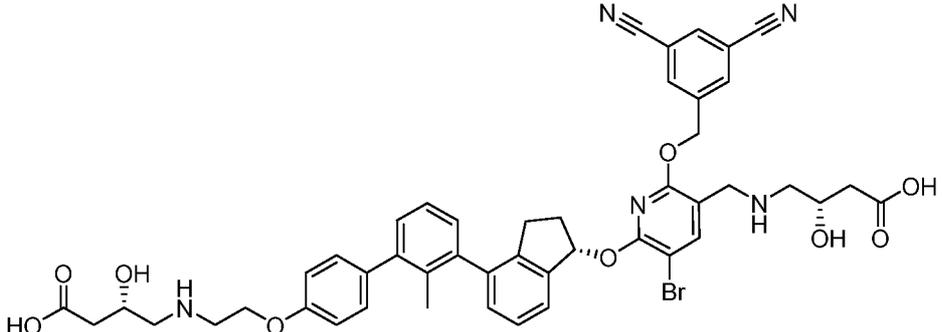
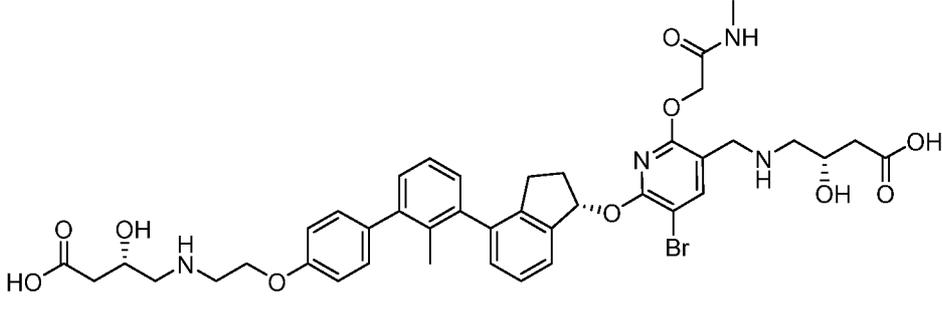
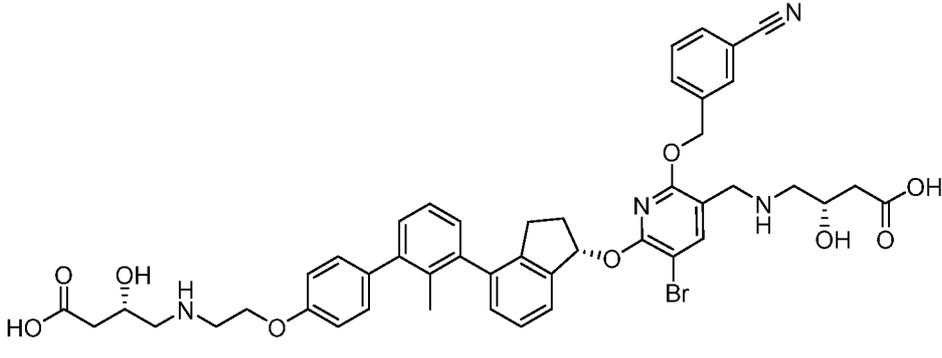
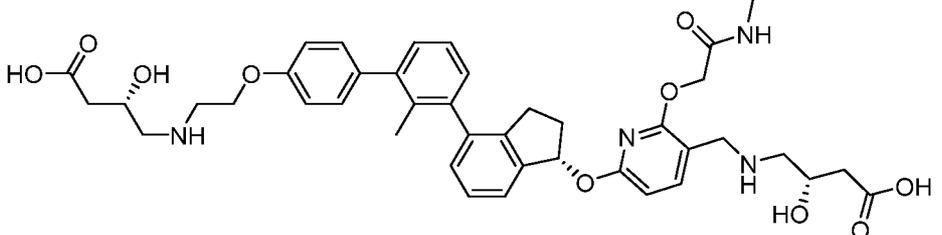
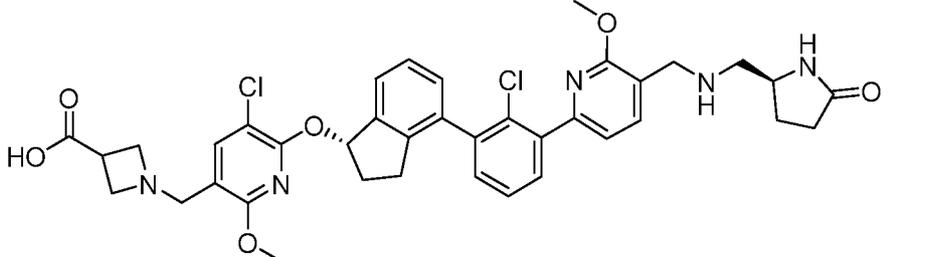
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
733		769,015
734		744,933
735		812,906
736		788,853
737		807,022

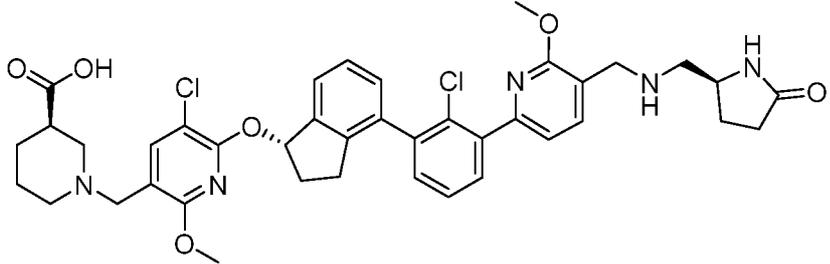
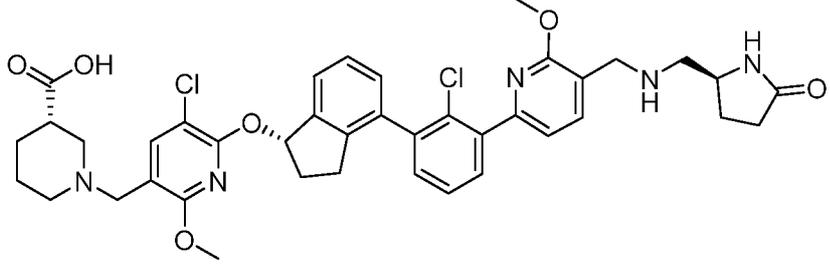
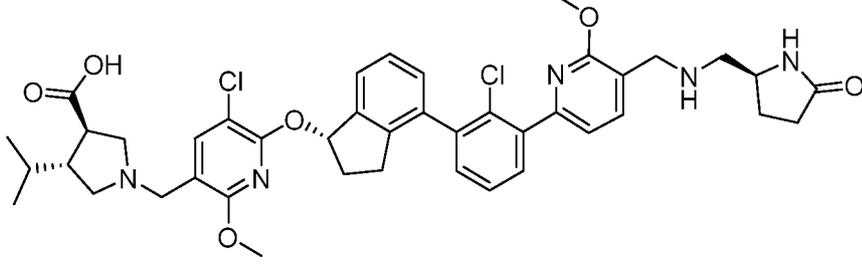
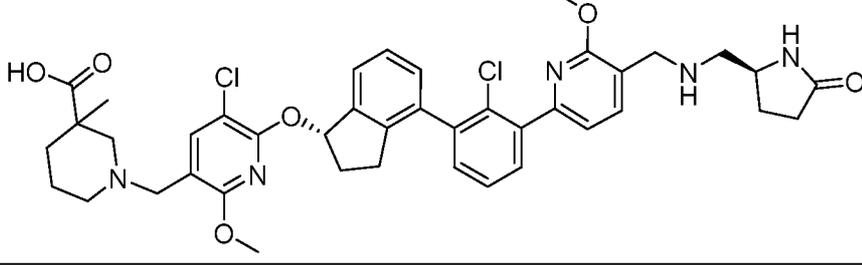
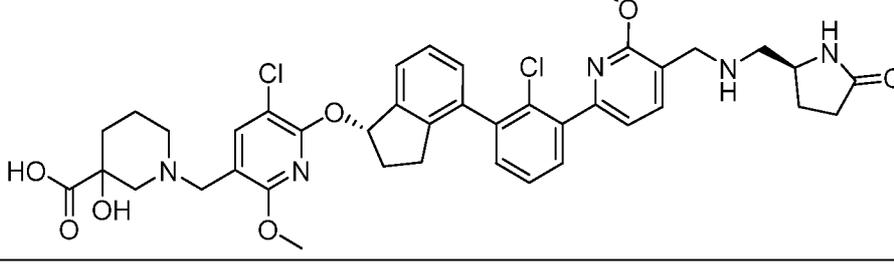
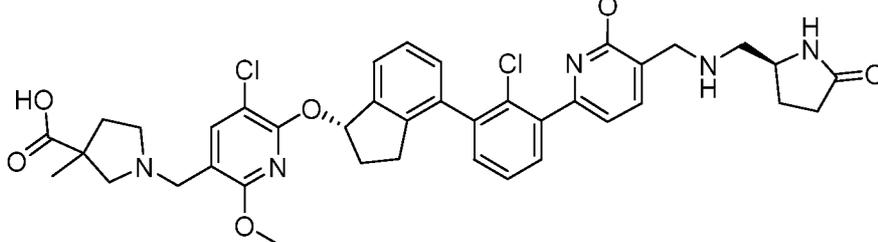
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
738		763,09
739		788,853
740		729,093
741		864,968

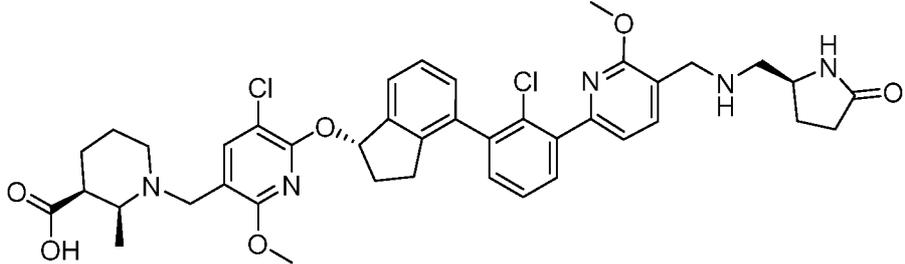
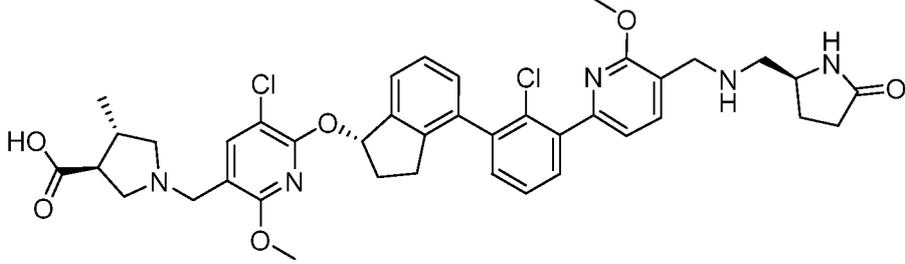
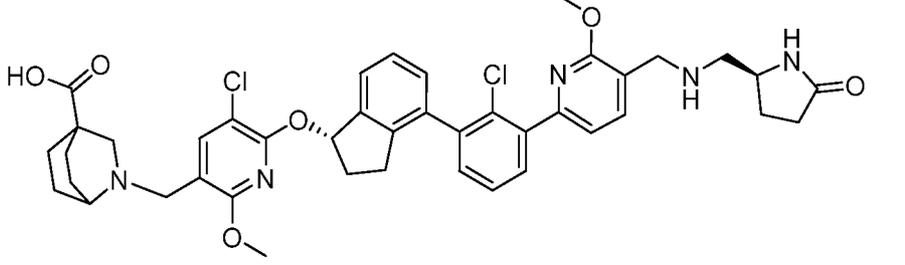
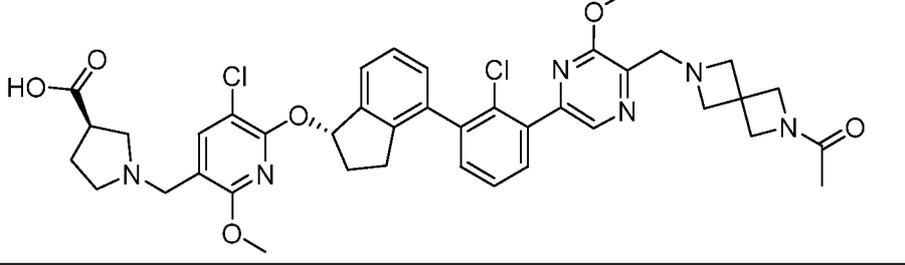
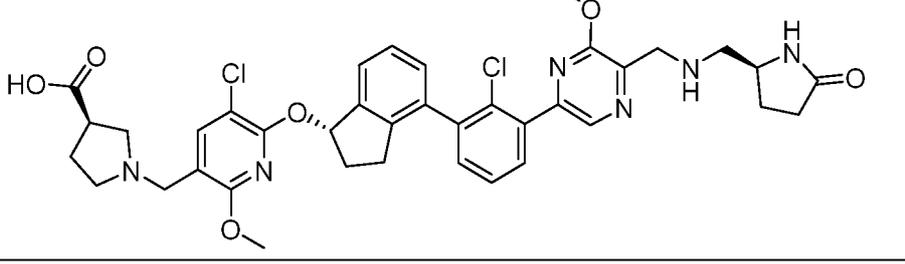
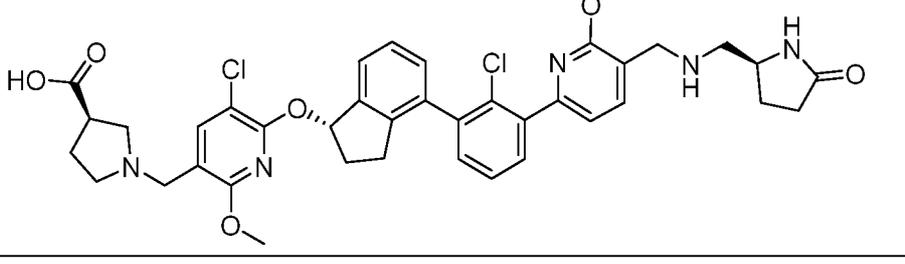
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
742		787,071
743		910,49
744		838,88
745		794,76

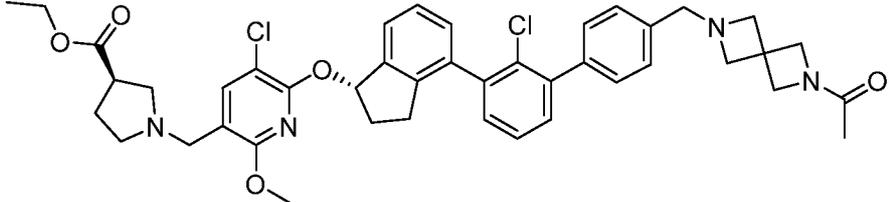
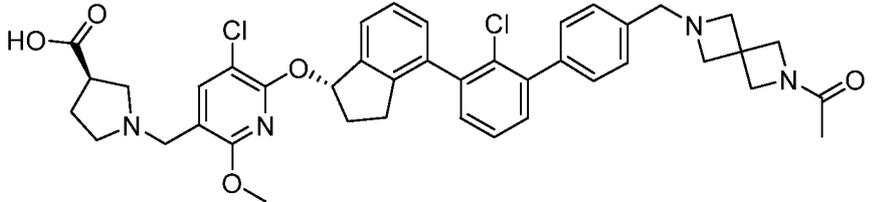
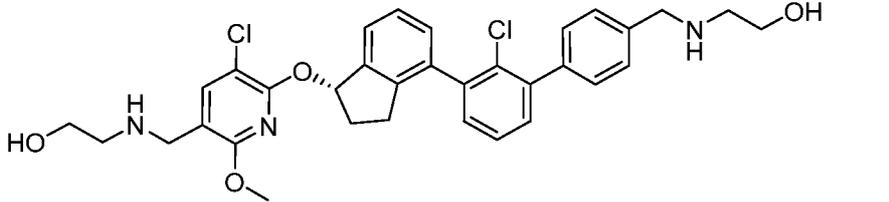
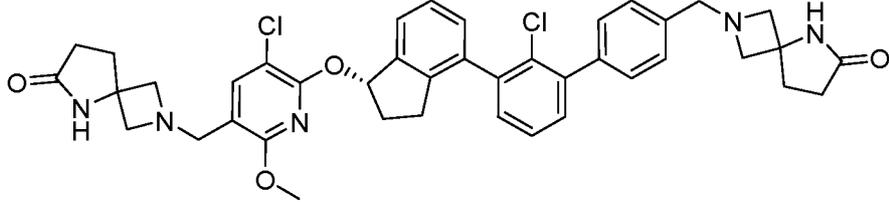
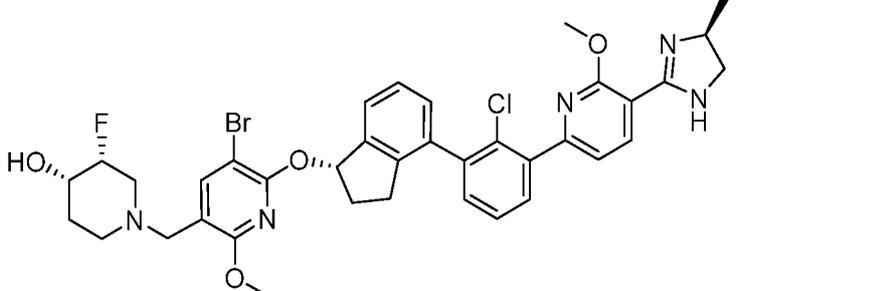
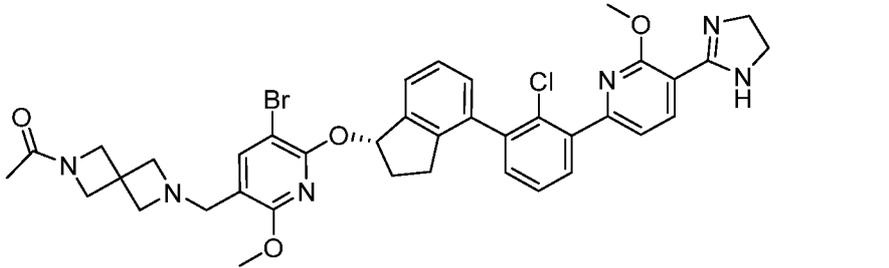
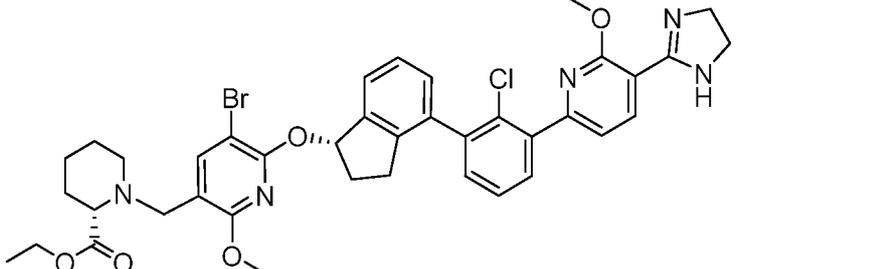
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
746		760,86
747		896,48
748		818,59
749		774,74

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
750		740,48
751		987,2
752		977,78

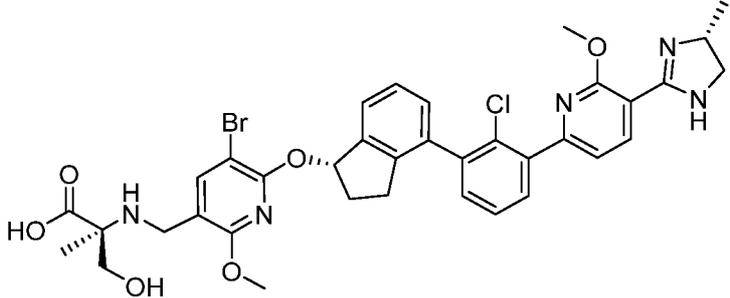
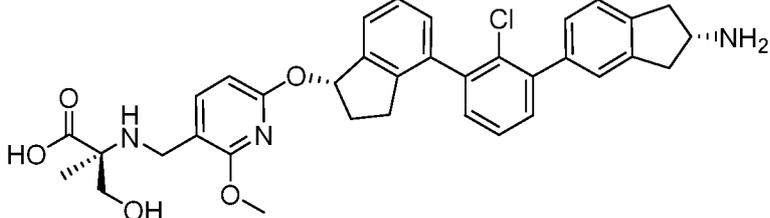
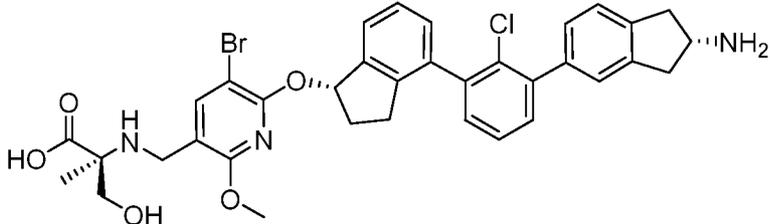
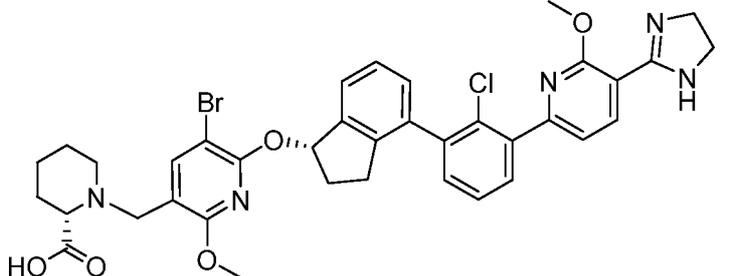
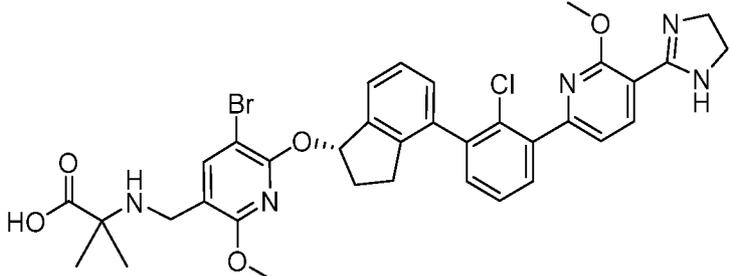
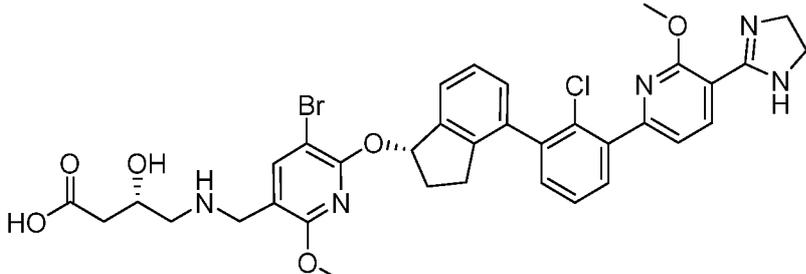
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
753		903,94
754		835,11
755		879,99
756		757,06
757		731,99

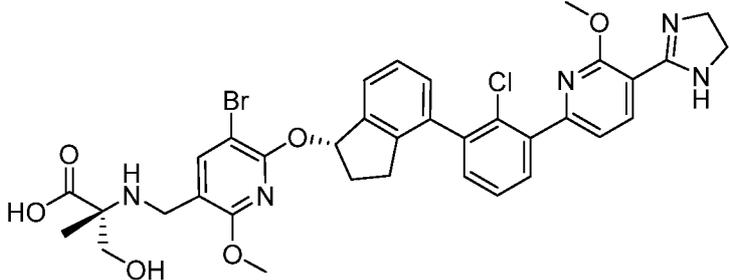
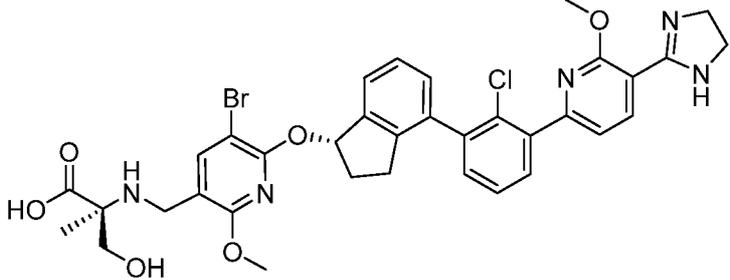
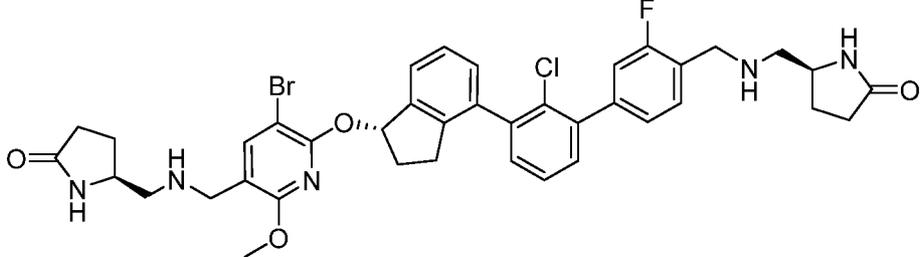
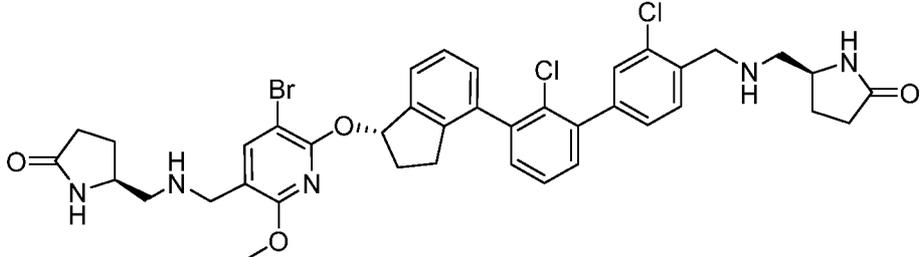
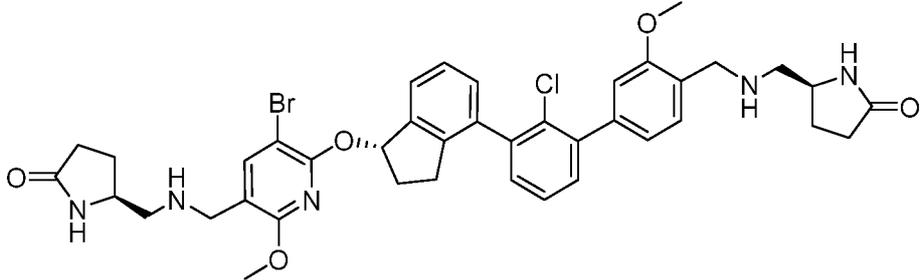
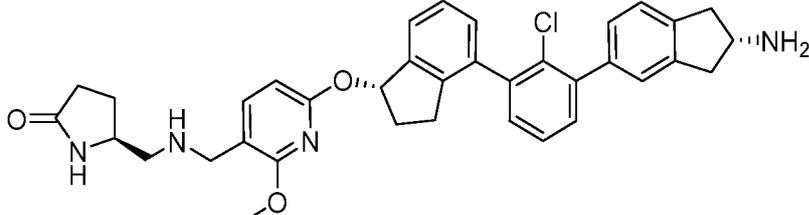
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
758		761,23
759		760,12
760		789,08
761		774,14
762		776
763		760,14

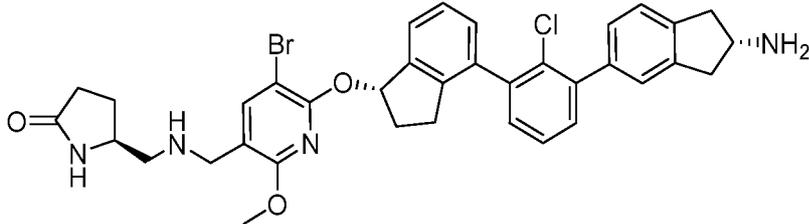
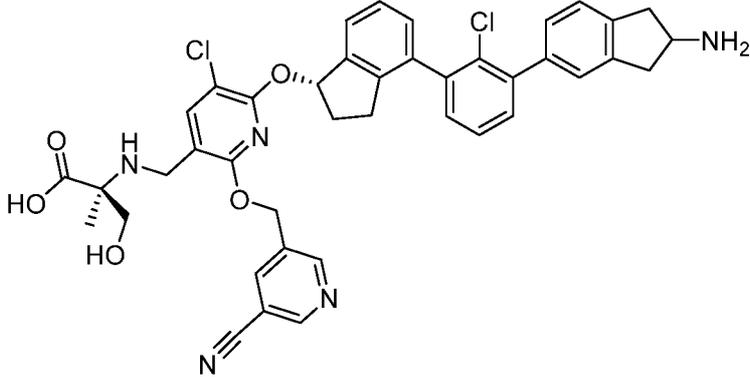
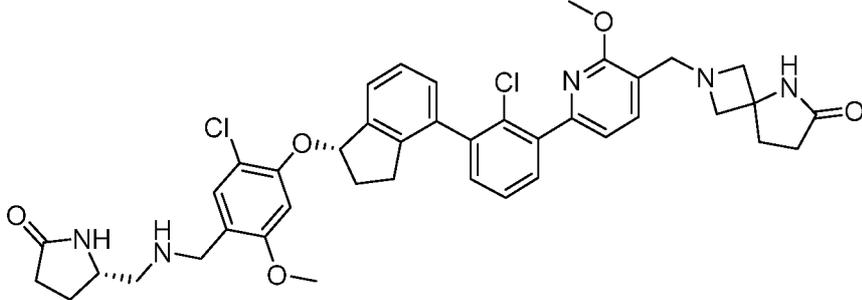
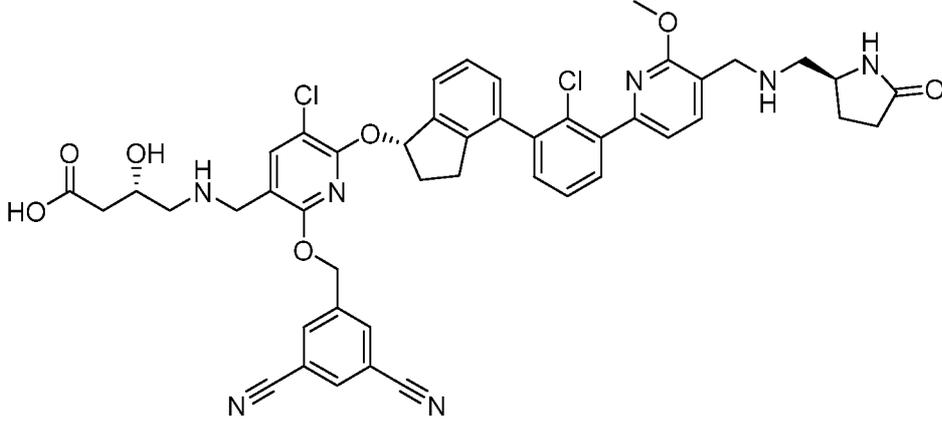
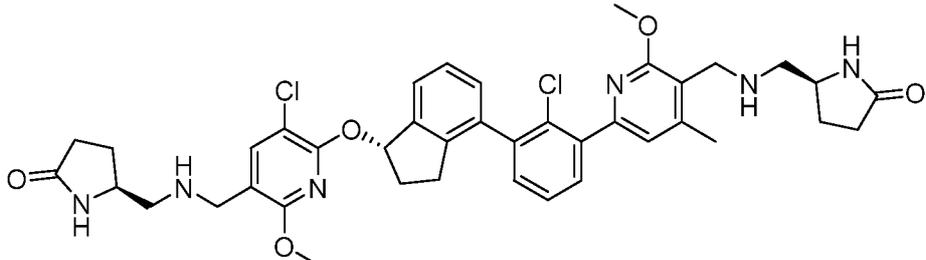
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
764		774,13
765		760,09
766		786,09
767		773,02
768		746,98
769		745,93

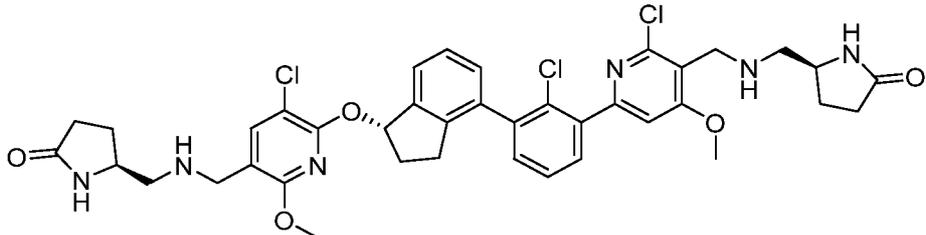
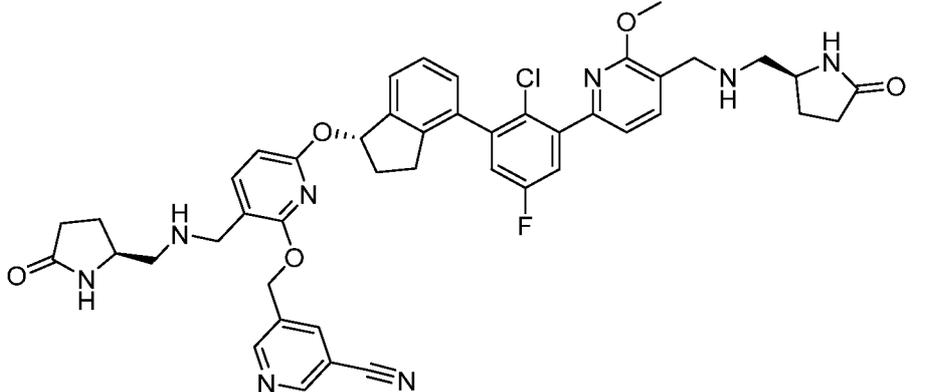
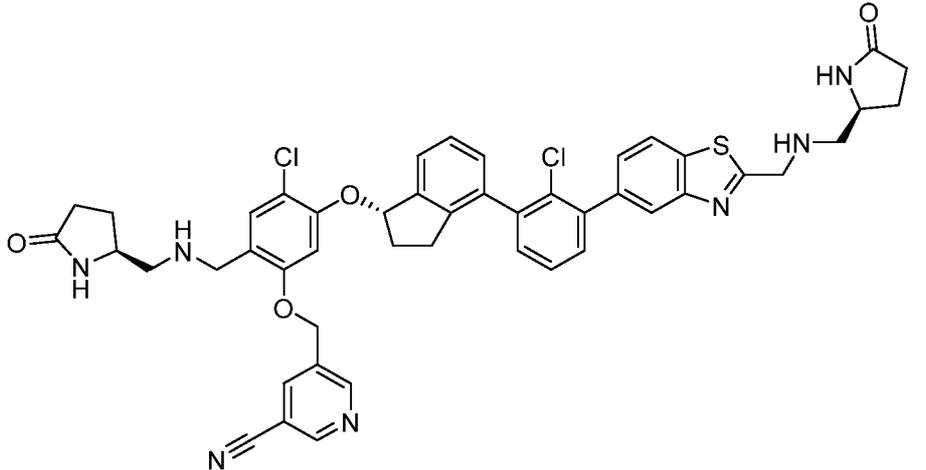
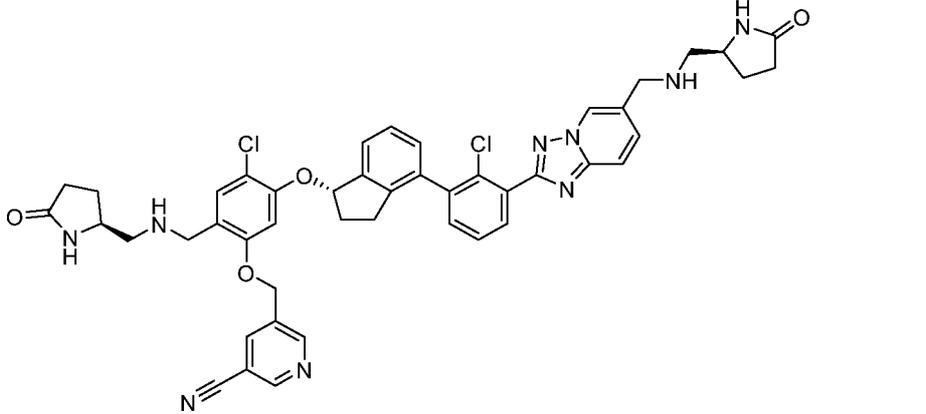
Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
770		769,18
771		740,95
772		608,11
773		737,25
774		752,06
775		759,19
776		775,96

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
777		657.16
778		672,11.
779		733,15
780		737,03
781		752,06

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
782		751,94
783		613,89
784		693,84
785		748,08
786		720,2
787		738,04

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
788		738,01
789		738,01
790		777,86
791		793,16
792		789,92
793		608,78

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
794		688,75
795		750,2
796		756
797		876,2
798		758,9

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
799		780,1
800		831,1
801		873,0
802		857,0

Пример №	Структура	ИЭР/М С (m/z, M+H+)
803		867,0

Данные ЯМР для выборочных соединений приведены ниже.

Пример №	ЯМР
637	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,03 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 4H), 7,45 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), , 3,27 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,17 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 3,07 (dd, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,57 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 2,10 (s, 1H).</p>
638	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 8,70 (s, 2H), 8,07 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,3, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,30 (d, J = 21,2 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,68 (dt, J = 9,3, 4,6 Гц, 3H), 3,04 (d, J = 19,4 Гц, 4H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 2H), 2,11 (d, J = 19,3 Гц, 1H).</p>
641	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 13,8, 7,3 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H),, 4,33 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,42 (m, 6H), 3,10 (d, J = 26,0 Гц, 2H), 2,93 – 2,82 (m, 1H), 2,81 – 2,61 (m, 2H), 2,34 – 2,03 (m, 5H), 1,85 – 1,71 (m, 1H).</p>
642	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,52 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,11 (s, 6H), 3,84 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,68 – 3,53 (m, 1H), 3,11 – 2,62 (m, 5H), 2,40 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 1,62 (m, 3H), 1,57 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>

Пример №	ЯМР
643	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) d 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,77 – 8,70 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,37 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,36 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,26 (d, J = 18,3 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,95 – 2,63 (m, 4H), 2,10 (s, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 2H), 1,79 (td, J = 8,8, 8,1, 5,2 Гц, 4H), 1,78 – 1,61 (m, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 2H).
644	1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) ? 7,83 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (td, J = 7,7, 4,5 Гц, 2H), 7,38 (q, J = 10,1, 7,7 Гц, 2H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,30 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 4,29 – 4,16 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,01 (d, J = 12,6 Гц, 7H), 3,39 (td, J = 8,6, 4,8 Гц, 1H), 3,15 – 3,01 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 14,5, 7,6 Гц, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,05 (ddt, J = 12,2, 8,4, 4,5 Гц, 1H), 1,91 – 1,52 (m, 4H).
645	1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) d 7,82 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (q, J = 7,8 Гц, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 6,65 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,22 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,01 (d, J = 14,6 Гц, 6H), 3,75 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,39 (td, J = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,83 – 2,55 (m, 4H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 3H).
650	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) d 8,84 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,04 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,91 – 2,84 (m, 1H), 2,82 – 2,61 (m, 2H), 2,26 – 2,07 (m, 4H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,60 (m, 5H), 1,53 (m, 1H).
651	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) d 8,93 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (s, 2H), 7,37 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,80 – 2,67 (m, 3H), 2,26 – 2,07 (m, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,78 (s, 4H), 1,83 – 1,63 (m, 2H), 1,53 (m, 1H).
652	1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) d 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,71 – 7,56 (m, 3H), 7,52 (d, J = 9,8 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 6,66 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,79 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 2,71 (d, J = 19,0 Гц, 1H), 2,29 – 2,13 (m, 6H), 1,88 – 1,76 (m, 2H).

Пример №	ЯМР
653	1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) d 8,86 (d, J = 22,3 Гц, 2H), 8,65 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 4H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,78 – 6,58 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 3,98 – 3,86 (m, 2H), 3,27 – 3,00 (m, 8H), 3,01 – 2,63 (m, 3H), 2,32 – 2,15 (m, 5H), 1,84 (td, J = 10,2, 5,2 Гц, 2H).
654	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) d 8,85 (s, 1H), 8,67 (s, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 3H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,09 – 4,03 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,87 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,51 (d, J = 4,9 Гц, 0H), 2,45 (s, 0H), 2,37 (dd, J = 15,9, 7,3 Гц, 1H), 2,26 – 2,07 (m, 4H), 1,78 (q, J = 9,8 Гц, 1H).
655	1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) d 8,86 (d, J = 22,3 Гц, 2H), 8,65 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 4H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,78 – 6,58 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,98 – 3,86 (m, 2H), 3,27 – 3,00 (m, 8H), 3,01 – 2,63 (m, 3H), 2,32 – 2,15 (m, 5H), 1,84 (td, J = 10,2, 5,2 Гц, 2H).
658	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) d 8,83 (s, 2H), 8,64 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 10,0, 5,9 Гц, 3H), 7,47 (s, 2H), 7,38 (dd, J = 10,8, 7,1 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,40 – 5,26 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 – 3,81 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,97 – 2,71 (m, 3H), 2,27 – 2,03 (m, 5H), 1,77 (s, 2H).
659	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) d 9,03 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 4H), 7,45 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), , 3,27 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,17 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 3,07 (dd, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,57 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 2,10 (s, 1H).
675	1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) d 8,89 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 – 7,15 (m, 8H), 7,05 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,53 – 6,39 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,29 (q, J = 6,6, 5,8 Гц, 3H), 4,23 (dd, J = 15,5, 1,7 Гц, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 12,9, 3,1 Гц, 1H), 3,21 – 3,05 (m, 3H), 3,00 (dd, J = 12,8, 9,8 Гц, 2H), 2,87 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,63 – 2,44 (m, 6H), 2,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H).

Пример №	ЯМР
676	1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) d 8,90 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (td, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,37 – 7,12 (m, 9H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,46 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,35 – 4,24 (m, 4H), 4,21 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 3,28 (dd, J = 12,8, 3,0 Гц, 2H), 3,22 – 3,04 (m, 3H), 3,00 (dd, J = 12,8, 9,8 Гц, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 1H), 2,72 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 2,65 – 2,37 (m, 6H).
679	1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) d 8,85 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,21 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 5,4, 3,6 Гц, 1H), 6,62 – 6,54 (m, 1H), 6,39 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,30 – 4,20 (m, 3H), 4,19 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,11 (ddd, J = 16,3, 12,9, 3,0 Гц, 2H), 3,02 – 2,76 (m, 4H), 2,69 (ddt, J = 26,4, 13,1, 7,0 Гц, 3H), 2,57 – 2,42 (m, 4H), 2,41 (dt, J = 13,6, 6,0 Гц, 1H), 2,11 (ddt, J = 13,8, 9,1, 5,0 Гц, 1H).
683	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) d 8,96 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,90 – 8,79 (m, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 15,1 Гц, 2H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,54 (d, J = 23,0 Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,59 – 4,25 (m, 8H), 4,08 (s, 3H), 3,27 – 2,78 (m, 3H), 2,69 – 2,46 (m, 6H), 2,40 (dd, J = 8,2, 6,4 Гц, 2H), 2,20 – 2,01 (m, 2H).
684	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) d 8,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,28 (d, J = 19,1 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,65 – 4,26 (m, 8H), 4,15 – 4,04 (m, 4H), 4,00 – 3,80 (m, 2H), 3,03 – 2,67 (m, 1H), 2,54 (dt, J = 31,0, 7,2 Гц, 3H), 2,40 (dd, J = 8,1, 6,4 Гц, 2H), 2,10 (dq, J = 13,8, 6,9 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H).
694	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) d 9,03 (dd, J = 5,5, 2,1 Гц, 4H), 8,50 (t, J = 2,1 Гц, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 4H), 7,19 (dd, J = 5,8, 3,0 Гц, 2H), 6,50 (dd, J = 6,9, 5,0 Гц, 2H), 5,70 (s, 4H), 4,41 – 4,19 (m, 6H), 3,27 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,08 (dd, J = 12,7, 9,8 Гц, 2H), 2,99 – 2,69 (m, 4H), 2,68 – 2,41 (m, 6H), 2,16 – 1,98 (m, 2H).
697	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,25 (m, 6H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,67 - 6,57 (m, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,09 - 3,76 (m, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,08 - 2,52 (m, 2H), 2,52 - 2,31 (m, 4H), 2,27 - 2,08 (m, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H). 1,59 (s, 3H).

Пример №	ЯМР
700	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,99 (s, 1H), 8,83 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,38 (td, J = 6,7, 2,5 Гц, 1H), 7,34 – 7,10 (m, 4H), 6,53 (q, J = 5,4 Гц, 1H), 5,65 – 5,57 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 3,85 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 2,99 – 2,62 (m, 2H), 2,62 – 2,49 (m, 1H), 2,49 – 2,30 (m, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).
703	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,50 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,63 - 7,31 (m, 4H), 7,28 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,83 - 4,06 (m, 14H), 4,00 - 2,10 (m, 14H).
704	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,90 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,59 - 4,01 (m, 14H), 4,00 - 2,11(m, 14H).
705	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,62 - 7,32 (m, 4H), 7,28 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 28,8 Гц, 2H), 4,55 - 4,17 (m, 5H), 4,13 (s, 7H), 4,03 - 2,12 (m, 11H), 1,59 (d, J = 22,4 Гц, 3H).
706	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,91 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,60 - 4,32 (m, 4H), 4,23 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 4,19 - 4,03 (m, 8H), 4,01 - 2,10 (m, 11H), 1,56 (s, 3H).
707	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,50 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 15,8, 7,8 Гц, 3H), 7,38 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,70 (d, J = 19,3 Гц, 2H), 4,49 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,24 - 4,06 (m, 8H), 4,02 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,97 - 2,15 (m, 13H), 1,36 (d, J = 32,1 Гц, 3H).
708	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,89 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,62 (dd, J = 6,0, 3,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (dd, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,48 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,23 (dd, J = 10,9, 4,6 Гц, 2H), 4,16 - 4,05 (m, 6H), 4,07- 2,11 (m, 15H), 1,32 (d, J = 11,0 Гц, 3H).
709	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,41 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,74 (d, J = 10,5 Гц, 4H), 4,36 (d, J = 25,7 Гц, 4H), 4,13 (d, J = 1,1 Гц, 8H), 3,99 - 2,13 (m, 10H).
710	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,91 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,30 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,81 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,26 (m, 7H), 4,12 (d, J = 11,3 Гц, 8H), 4,01-2,14 (m, 10H).

Пример №	ЯМР
711	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,64 - 7,41 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,46-4,28 (m, 3H), 4,14 (d, J = 1,1 Гц, 6H), 4,04-2,12 (m, 18H).
712	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,89 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,62 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,19 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,47 - 4,30 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,12 (d, J = 9,6 Гц, 6H), 3,95-2,21 (m, 18H).
713	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,99 - 7,83 (m, 2H), 7,72 - 7,21 (m, 7H), 6,67 (s, 1H), 4,56 - 4,27 (m, 1H), 4,13 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 3,77 - 3,62 (m, 1H), 3,13 - 2,15 (m, 9H).
714	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,90 (s, 2H), 7,68 - 7,21 (m, 7H), 6,68 (s, 1H), 4,58 - 4,25 (m, 8H), 4,13 (d, J = 7,3 Гц, 6H), 3,56 (d, J = 46,3 Гц, 4H), 3,14 - 2,15 (m, 11H).
715	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Гц, 4H), 7,59 - 7,17 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,55 - 4,25 (m, 4H), 4,13-3,99 (m, 4H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,22 - 1,52 (m, 16H).
721	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Гц, 4H), 7,57 - 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,48 - 4,27 (m, 7H), 4,13 (s, 3H), 4,05 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,72 (p, J = 8,5 Гц, 1H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,16- 1,84 (m, 9H).
722	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Гц, 4H), 7,50 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 7,38 (dd, J = 23,8, 7,6 Гц, 3H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,52 - 4,29 (m, 4H), 4,14 (s, 3H), 4,05 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,95-3,45 (m, 4H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,17 - 2,62 (m, 4H), 2,55 - 2,34 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 1H).
723	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Гц, 4H), 7,51 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 7,39 (dd, J = 23,7, 7,6 Гц, 3H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,49 - 4,27 (m, 4H), 4,14 (s, 3H), 4,05 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,00 - 3,41 (m, 4H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,12 - 2,53 (m, 4H), 2,53 - 2,32 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 1H).
725	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,88 (s, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,50 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 4H), 4,18 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,04 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,14 - 1,83(m, 13H).
726	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,98 - 7,79 (m, 2H), 7,71 - 7,19 (m, 7H), 6,68 (s, 1H), 4,54 - 4,23 (m, 8H), 4,14 (d, J = 2,6 Гц, 7H), 3,33-3,21 (m, 2H), 3,14 - 2,63 (m, 3H), 2,45 (tt, J = 17,1, 9,7 Гц, 7H), 2,23 (s, 1H), 2,04 - 1,80 (m, 1H).
727	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,00 - 7,83 (m, 2H), 7,71 - 7,58 (m, 1H), 7,60 - 7,19 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,20 - 4,02 (m, 8H), 3,86 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,33-3,20 (m, 2H), 3,15-2,66(m, 3H), 2,58 - 2,34 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,13 - 1,90 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

Пример №	ЯМР
728	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,60 - 7,19 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,27 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,13 (s, 7H), 3,53 - 3,49 (m, 1H), 3,33-3,19 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,14 - 2,67 (m, 3H), 2,58 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,55 - 2,34 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,04 - 1,84 (m, 1H).
730	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Гц, 4H), 7,57 - 7,21 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 2H), 4,25 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,05 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 4H), 3,11 - 2,64 (m, 3H), 2,55 - 2,34 (m, 6H), 2,23 (s, 1H), 1,95 (d, J = 13,0 Гц, 2H).
731	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,88 (s, 1H), 7,70 - 7,16 (m, 10H), 6,68 (s, 1H), 4,36 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (d, J = 22,7 Гц, 5H), 3,88 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,28 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,14 - 2,62 (m, 3H), 2,56 - 2,32 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).
732	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Гц, 4H), 7,57 - 7,17 (m, 6H), 6,67 (s, 1H), 4,48 - 4,27 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,04 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,33-3,22 (m, 4H), 3,11 - 2,64 (m, 3H), 2,59 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,56 - 2,30 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 1H).
734	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,57 - 7,31 (m, 5H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,20 - 3,98 (m, 8H), 3,33-3,21 (m, 4H), 3,13 - 2,63 (m, 3H), 2,58 - 2,33 (m, 6H), 2,24 (s, 1H), 2,07 - 1,77 (m, 2H).
735	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,17 (m, 6H), 6,65 (s, 1H), 4,62 - 4,23 (m, 12H), 4,13 (d, J = 5,5 Гц, 6H), 3,10 - 2,65 (m, 3H), 2,68 - 2,32 (m, 8H), 2,22 (s, 1H).
736	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,30 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 4,20 - 3,97 (m, 8H), 3,33-3,20 (m, 4H), 3,15 - 2,61 (m, 3H), 2,59 - 2,30 (m, 6H), 2,22 (s, 1H), 2,07 - 1,83 (m, 2H).
737	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 9,02 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,60 - 7,39 (m, 3H), 7,30 (d, J = 26,0 Гц, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,17 (s, 4H), 4,11 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 2,85 (dd, J = 47,3, 25,8 Гц, 2H), 2,60 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 2,13 (dq, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H).
738	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 9,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 - 7,91 (m, 3H), 7,88 - 7,67 (m, 3H), 7,65 - 7,12 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,17 (s, 4H), 4,11 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,05 - 2,71 (m, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,13 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H).

Пример №	ЯМР
739	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,30 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 4,20 - 3,97 (m, 8H), 3,33-3,20 (m, 4H), 3,15 - 2,61 (m, 3H), 2,59 - 2,30 (m, 6H), 2,22 (s, 1H), 2,07 - 1,83 (m, 2H).
741	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 9,02 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 - 7,14 (m, 10H), 6,56 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,44 - 4,28 (m, 4H), 4,20 - 4,00 (m, 2H), 3,90 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,27 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,11 - 2,52 (m, 3H), 2,53 - 2,32 (m, 3H), 2,13 (dt, J = 13,1, 6,7 Гц, 1H), 1,94 (q, J = 6,9, 6,5 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H).
743	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 9,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,21 (m, 5H), 6,67 - 6,49 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,45 - 4,24 (m, 4H), 4,20 - 3,99 (m, 5H), 3,96 - 3,84 (m, 4H), 3,31 - 3,26 (m, 2H), 3,10 - 2,70 (m, 2H), 2,70 - 2,53 (m, 1H), 2,53 - 2,27 (m, 3H), 2,22 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).
744	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 9,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,39 - 7,19 (m, 3H), 6,60 - 6,48 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,18 - 4,04 (m, 5H), 3,99 - 3,84 (m, 1H), 3,07 - 2,68 (m, 2H), 2,68 - 2,50 (m, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).
747	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 9,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,17 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,45 - 4,29 (m, 4H), 4,18 - 4,01 (m, 5H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,06 - 2,67 (m, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,53 - 2,33 (m, 3H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).
748	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,99 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,13 (m, 4H), 6,59 - 6,48 (m, 1H), 5,69 - 5,57 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,12 - 4,04 (m, 5H), 3,87 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,01 - 2,41 (m, 3H), 2,17 (d, J = 9,3 Гц, 3H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).
749	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,99 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,12 (m, 4H), 6,62 - 6,50 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,12 - 4,03 (m, 5H), 3,87 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 2,98 - 2,44 (m, 3H), 2,27 - 2,03 (m, 4H), 1,61 (s, 3H).

Пример №	ЯМР
753	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,21 – 8,18 (m, 2H), 8,12 – 8,05 (m, 2H), 7,37 – 7,03 (m, 10H), 6,46 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 4,47 – 4,14 (m, 6H), 3,54 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 2,97 – 2,60 (m, 2H), 2,60 – 2,41 (m, 5H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,96 (d, J = 4,4 Гц, 3H).
757	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 7H), 4,13 (d, J = 0,9 Гц, 7H), 3,72 (q, J = 8,6 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,28 (dd, J = 6,2, 3,7 Гц, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,71 (d, J = 26,4 Гц, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H).
758	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 4,31 (ddd, J = 9,0, 7,3, 2,0 Гц, 5H), 4,13 (s, 4H), 4,07 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,72 (d, J = 32,0 Гц, 3H), 2,51 - 2,35 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 2H).
759	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 3H), 4,17 - 3,96 (m, 7H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,53 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 6,2, 3,8 Гц, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,99 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 1H).
761	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,95 - 7,82 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,35 - 4,22 (m, 2H), 4,18 - 4,04 (m, 6H), 3,62 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,29 (dd, J = 6,2, 3,7 Гц, 2H), 3,01 (t, J = 12,2 Гц, 2H), 2,84 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 3H), 2,23 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,80 (dd, J = 13,2, 2,7 Гц, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,29 (s, 3H).
762	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 4H), 4,16 - 4,02 (m, 7H), 3,37 (s, 3H), 2,82 - 2,70 (m, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 4H), 2,26 - 2,18 (m, 3H), 1,95 (ddd, J = 19,9, 16,9, 8,4 Гц, 5H).
763	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,91 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 3H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 4H), 4,14 (d, J = 3,4 Гц, 6H), 4,07 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,72 (d, J = 32,0 Гц, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,94 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 1,49 (d, J = 16,3 Гц, 4H).

Пример №	ЯМР
764	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 3H), 4,15 (d, J = 16,4 Гц, 6H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 3,02 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 3H), 2,51 - 2,35 (m, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 2H).
765	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,91 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,38 (dd, J = 13,8, 7,3 Гц, 3H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 4H), 4,13 (d, J = 3,0 Гц, 7H), 3,91 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,61 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,29 (dd, J = 6,2, 3,7 Гц, 2H), 3,01 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 1,32 (d, J = 7,3 Гц, 3H).
766	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,49 - 4,31 (m, 4H), 4,13 (s, 6H), 4,08 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 4H), 2,81 - 2,65 (m, 3H), 2,51 - 2,33 (m, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,15 - 1,90 (m, 6H), 1,38 - 1,27 (m, 1H).
769	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,92 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,7 Гц, 3H), 4,14 (d, J = 3,4 Гц, 7H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,63 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 13,1, 6,7 Гц, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,35 (m, 3H), 2,23 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 1H).
775	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,27 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,38 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,33 (d, J = 18,8 Гц, 7H), 4,18 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (d, J = 3,0 Гц, 7H), 3,07 - 2,61 (m, 3H), 2,20 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 1,85 (s, 3H).
779	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,29 (dd, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,63 - 7,29 (m, 6H), 7,25 (dd, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,21 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,10 (d, J = 1,9 Гц, 7H), 4,04 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 2H), 3,07 - 2,61 (m, 3H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H).
780	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 - 7,18 (m, 8H), 6,62 (s, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 4,14 - 3,99 (m, 12H), 3,86 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,10 - 2,58 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,61 (s, 3H).

Пример №	ЯМР
781	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,32 – 8,23 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,37 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,70 – 6,55 (m, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,23 (d, J = 11,6 Гц, 3H), 4,18 (s, 4H), 4,09 (s, 4H), 4,05 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,85 (dd, J = 12,1, 2,5 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,5, 7,9 Гц, 1H), 3,12 – 2,60 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 1H), 1,60 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 1,48 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
782	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,27 (dd, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,38 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,54 (ddd, J = 11,3, 7,8, 6,2 Гц, 1H), 4,28 – 4,21 (m, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,06 (d, J = 21,7 Гц, 4H), 3,92 – 3,80 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 11,5, 8,0 Гц, 1H), 3,17 – 2,60 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,60 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,48 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
785	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,22 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 4,48 – 4,25 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,10 (s, 5H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,34 (s, 5H), 3,18 – 2,61 (m, 3H), 2,42 – 1,54 (m, 6H).
786	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,39 (m, 5H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,17 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 4,10 (d, J = 3,5 Гц, 8H), 3,16 – 2,60 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,66 (s, 6H).
787	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,29 (dd, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,60 – 7,39 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,31 (dtd, J = 9,6, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 4,7 Гц, 5H), 4,10 (d, J = 3,4 Гц, 7H), 3,23 (dd, J = 12,7, 3,0 Гц, 1H), 3,09 – 2,64 (m, 3H), 2,56 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,19 (d, J = 10,0 Гц, 1H).
788	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,28 (dd, J = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,38 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,10 (d, J = 5,6 Гц, 7H), 4,06 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,11 – 2,60 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,60 (s, 3H).
789	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,28 (dt, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,39 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,22 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 4,18 (s, 4H), 4,10 (d, J = 5,6 Гц, 9H), 4,04 (s, 1H), 3,86 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,14 – 2,62 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,60 (s, 3H).
790	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,5, 4,2 Гц, 2H), 7,44 – 7,28 (m, 4H), 7,23 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 4,21 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,04 (p, J = 5,9, 5,4 Гц, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 5H), 3,07 – 2,61 (m, 2H), 2,51 – 2,28 (m, 6H), 2,17-1,82 (m, 4H).

Пример №	ЯМР
792	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,56 – 7,29 (m, 5H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,41 – 4,28 (m, 2H), 4,21 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,04 (dd, J = 7,4, 5,7 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,27 – 3,12 (m, 4H), 3,07 – 2,56 (m, 3H), 2,48 – 2,29 (m, 6H), 2,17-1,90 (m, 5H).
797	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 8,18 (s, 2H), 8,07 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,46 (dt, J = 19,9, 9,7 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 4H), 4,10 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,58 (dd, J = 6,4, 4,4 Гц, 4H), 2,46 – 2,33 (m, 2H), 2,05 (d, J = 19,7 Гц, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,32 – 1,26 (m, 1H).
798	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,87 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,67 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,24 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 9,0 Гц, 6H), 4,06 (dt, J = 12,8, 6,5 Гц, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,00 (dd, J = 31,1, 13,1 Гц, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 - 2,34 (m, 6H), 2,25 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 2,05 - 1,86 (m, 2H).
799	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 8,89 (d, J = 50,9 Гц, 2H), 8,66 (d, J = 29,3 Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 7,49 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 7,40 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,12 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 4,03 (d, J = 4,0 Гц, 5H), 3,88 (dt, J = 13,0, 8,1 Гц, 3H), 3,28 - 2,96 (m, 5H), 2,96 - 2,65 (m, 4H), 2,25 - 2,13 (m, 5H), 1,88 - 1,74 (m, 2H).
800	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 9,05 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (t, J = 9,9 Гц, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 3H), 6,54 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,10 (s, 5H), 2,87 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,19 (tq, J = 12,3, 6,5 Гц, 6H).
801	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 9,06 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,00 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 4H), 7,45 (d, J = 18,0 Гц, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,85 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,25 - 2,10 (m, 5H), 1,98 (s, 2H), 1,79 (d, J = 22,4 Гц, 3H).
802	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 9,21 (s, 1H), 9,03 (d, J = 21,4 Гц, 3H), 8,50 (s, 2H), 8,08 (s, 2H), 7,95 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,60 (d, J = 10,1 Гц, 3H), 7,34 (d, J = 16,5 Гц, 3H), 6,54 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 4H), 2,19 (d, J = 7,9 Гц, 4H).

Пример №	ЯМР
803	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,16 (s, 1H), 8,99 (d, J = 23,2 Гц, 2H), 7,72 (s, 4H), 7,30 (d, J = 16,6 Гц, 2H), 6,50 (s, 3H), 5,51 (d, J = 52,9 Гц, 3H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (d, J = 56,2 Гц, 4H), 2,92 (d, J = 40,3 Гц, 3H), 2,68 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 2,24 - 1,87 (m, 5H).

### Биологическая активность

#### Анализ биохимического межбелкового взаимодействия PD-1/PD-L1 & CTLA/CD80:

Соединения тестировали в биохимических анализах межбелкового взаимодействия для определения того, могут ли они специфически блокировать взаимодействие между внеклеточными доменами PD-1/PD-L1 или CTLA/CD80. Связывание белковых пар измеряют при помощи платформы для гомогенного анализа усиления люминисценции при сближении (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay, ALPHA) с использованием гранул. Связывание каждой из белковых пар приводит к сближению донорных и акцепторных гранул, что приводит к усилению сигнала в ALPHA. Разрыв межбелкового взаимодействия при помощи тестируемого соединения приводит к ослаблению сигнала в ALPHA. Анализы проводят в среде 25 мМ Hepes (pH 7,4), 150 мМ NaCl, 3,4 мМ EDTA, 0,005% Tween 20 и 0,01% BSA. Конечные концентрации белков в анализах составляли 0,3 нМ (His-меченый PD-L1), 2,5 нМ (биотинилированный Fc-PD-1), 1 нМ (His-меченый CTLA4) и 1 нМ (биотинилированный CD80). После прохождения времени анализа (60 минут) при 25°C, измеряли связывание путем добавления 20 мкг/мл акцепторных гранул для анализа ALPHA (с анти-His-покрытием) и 20 мкг/мл донорных гранул для анализа ALPHA (покрытых стрептавидином). Значения IC<sub>50</sub> вычисляли, используя данные с кривых доза-ответ в четырехпараметрическом уравнении. Репрезентативные данные показаны ниже в Таблице 1.

20

Таблица 1

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1-PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD-L1-fcP-D1 (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1-PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD-L1-fcP-D1 (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1-PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD-L1-fcP-D1 (нМ)
3	0,2	12	11,1	19	1,1
4	0,1	13	2,2	20	12,6
5	0,1	14	2,1	21	17
6	0,1	15	1250	22	34,9
7	0,1	16	0,1	23	40,6
9	0,5	17	0,3	24	41,7
11	0,4	18	16,2	25	20,9

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
26	16,2
27	2,3
28	12,7
29	0,8
32	0,3
33	0,4
34	0,4
35	15,6
36	21,6
38	2,8
39	166,6
40	0,1
41	0,2
42	0,3
58	0,3
59	0,1
60	2,3
61	0,7
66	0,4
67	1
68	10,3
69	14,2
70	10,6
71	26,5
72	8
73	56,1
84	0,9
106	0,4
113	0,6
114	0,5
119	0,8
120	2
121	1,4
126	0,1

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
127	0,2
132	0,3
137	0,6
138	1
139	5,1
141	3,6
147	0,3
150	0,5
151	2,2
154	3,8
155	0,2
156	2,3
157	0,2
158	2
159	0,5
160	0,6
161	2,8
162	0,2
163	0,6
164	0,2
165	5,8
166	2
167	2,2
177	0,1
178	0,2
180	4,6
181	3,3
186	18,8
187	0,6
188	0,3
199	187,8
200	138,3
201	31,2
202	3,2

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
203	1
204	25,7
205	6,9
206	0,2
207	2
208	1,4
213	1,6
214	0,2
215	1,26
219	0,2
220	2
221	1,5
222	0,3
223	34,6
224	1,8
238	0,9
239	8,1
240	0,4
241	0,6
242	0,2
243	0,2
245	0,6
246	1
248	0,2
250	63,6
251	2
252	0,3
253	4,6
254	20,8
257	24
258	6,3
259	22,7
261	120
262	1,5

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
263	1,8
265	3,2
267	1,1
269	12,3
271	56
272	2,5
273	200,2
275	153,9
276	77,8
277	124,8
280	0,3
281	8,7
283	0,8
287	456,6100
289	0,075
290	0,068
291	0,175
292	0,509
293	0,226
294	9,237
295	0,312
296	0,064
297	0,187
298	0,051
299	0,761
300	0,673
301	0,109
302	0,348
303	0,166
304	0,064
305	0,158
306	1,972
307	0,536
308	0,346

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
309	0,168
310	0,069
311	0,064
312	0,051
313	0,051
314	0,064
315	0,242
317	0,577
323	0,074
324	0,505
325	1,375
326	1,15
327	0,051
328	0,142
329	0,284
330	0,188
331	0,273
332	0,114
333	0,289
334	0,143
335	0,414
336	0,124
337	0,287
338	0,179
339	1,304
340	0,087
341	0,064
342	0,4
343	0,218
344	0,064
345	0,09
346	0,074
347	0,211
348	0,122

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
349	0,064
350	0,105
351	0,982
352	0,207
353	0,311
354	0,241
355	0,148
356	0,264
357	0,358
358	0,137
359	2,108
360	1,116
361	0,13
362	0,104
363	0,081
364	0,304
365	1,574
366	2,335
367	2,534
368	1,879
369	0,164
370	0,139
371	0,074
372	1,126
373	2,59
374	0,136
375	0,21
376	0,346
377	0,178
378	0,127
379	2,382
380	0,282
381	0,158
382	0,304

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
383	0,252
384	0,112
385	0,051
386	0,302
387	0,051
389	0,374
390	0,324
391	1,415
392	0,051
393	0,064
394	0,102
395	0,217
396	0,064
397	0,064
425	0,755
426	0,397
428	1,37
429	0,14
430	2,056
431	1,316
432	1,525
433	0,08
434	0,077
435	0,234
436	0,064
437	1,608
438	0,476
439	0,376
440	0,115
441	0,212
442	0,697
443	0,064
444	0,064
445	0,719

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
446	0,453
448	0,618
449	0,653
450	1,562
451	0,104
452	0,076
453	0,111
454	1,012
455	0,172
456	0,269
457	0,064
458	0,325
459	0,064
460	0,147
461	0,064
463	0,159
464	0,099
465	0,116
466	0,064
467	0,161
468	0,558
469	0,064
470	0,096
471	0,205
473	0,159
474	0,064
475	0,088
476	1,109
477	1,038
478	0,064
479	0,098
480	1,125
481	0,064
482	0,064

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
483	0,064
484	0,205
485	0,321
486	0,146
487	0,064
488	0,064
489	0,064
490	0,064
491	0,064
497	1,433
498	0,115
499	0,093
500	0,064
501	0,064
502	0,081
503	0,064
504	0,064
505	0,064
506	0,239
507	0,693
508	0,084
509	0,097
510	0,064
511	0,082
512	0,526
513	0,301
514	0,735
515	0,203
516	0,065
517	0,064
518	0,064
519	0,064
520	0,064
521	0,064

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
522	0,064
523	0,295
524	0,064
525	0,064
526	0,064
527	0,064
528	0,068
529	0,064
540	0,593
541	0,641
542	1,243
543	0,07
544	0,09
545	0,089
546	0,515
547	0,363
548	0,676
549	0,355
550	0,134
551	0,064
552	0,716
553	0,101
554	0,15
555	0,396
556	0,194
557	0,201
558	0,065
559	0,064
560	0,135
561	0,531
562	0,102
563	0,317
564	0,293
565	0,259

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
566	0,11
567	0,327
568	0,064
569	0,085
570	0,092
571	0,091
572	0,431
573	0,154
574	0,071
575	0,073
576	0,169
577	0,064
578	0,111
579	0,064
580	0,215
581	0,182
582	1,304
583	0,296
584	0,124
585	0,098
586	0,836
587	0,145
588	0,081
589	0,163
590	0,186
591	0,064
592	0,095
593	0,064
595	0,064
596	0,671
597	1,26
598	3,004
599	0,214
600	0,39

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
601	5,267
602	0,236
603	0,206
604	4,867
605	1,055
606	6,234
607	1,187
608	1,718
609	0,387
610	0,746
611	0,482
612	2,446
613	1,381
614	11,52
615	7,883
616	0,295
617	0,17
618	0,224
619	0,159
620	2,842
621	1,039
622	0,567
623	5,197
624	0,109
625	0,238
626	3,075
627	2,443
629	0,0640
630	0,0640
631	0,13
632	0,147
633	1,261
634	0,208
635	0,1

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
636	0,188
637	0,0640
638	0,0640
639	1,8540
640	1,0940
641	0,0640
642	2,3580
643	0,7340
644	1,9450
645	0,0640
646	6,2550
647	1,8850
648	0,0640
649	0,0640
650	0,2880
651	0,2970
652	0,1580
653	0,1700
654	0,0900
655	0,4040
656	0,2900
657	0,7950
658	0,2210
659	0,0640
660	0,0640
661	0,2560
662	0,1390
663	0,0640
664	2,6040
665	0,0640
666	0,0760
667	0,0640
668	0,0640
669	0,0640

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
670	1,7390
671	0,1590
672	0,0640
673	0,1540
674	0,0640
675	0,0640
676	0,0640
677	0,0630
678	0,1050
679	0,0580
681	8,9150
682	0,4210
683	0,1040
684	0,0640
685	0,5520
686	0,2820
687	0,6590
688	0,4120
689	0,0640
690	0,2800
691	2,3500
692	0,0510
693	0,5850
694	0,0510
695	0,0640
696	0,0990
697	0,0680
698	0,7040
699	0,1200
700	0,0640
701	0,8180
702	0,3160
703	0,0640
704	0,0640

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1- PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD- L1-fcP-D1 (нМ)
705	0,0640
706	0,0640
707	0,0640
708	0,0640
709	0,0640
710	0,0640
711	0,0690
712	0,0640
713	0,0640
714	0,0640
715	0,0640
716	0,4030
717	0,5720
718	0,2420
719	0,0640
720	0,2620
721	0,0640
722	0,0640
723	0,0640
724	0,0640
725	0,0640
726	0,1250
727	0,0640
728	0,0640
729	0,9350
730	0,7400
731	0,0640
732	0,0740
733	0,2220
734	0,4630
735	0,3450
736	0,1530
737	0,0640
738	0,0640

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1-PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD-L1- <i>fcP-D1</i> (нМ)
739	0,0640
740	0,0640
741	0,0640
742	0,0640
743	0,3120
744	0,0640
745	0,0640
746	0,0640
747	0,0640
748	0,0640
749	0,0640
750	0,0640
751	4,5080
752	0,7790
753	0,0640
754	0,0910
755	0,1550
756	1,1610
757	0,0640
758	0,0640
759	0,0640
760	0,0640

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1-PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD-L1- <i>fcP-D1</i> (нМ)
761	0,0640
762	0,0640
763	0,0640
764	0,0640
765	0,0640
766	0,0640
767	0,0640
768	0,0640
769	0,0640
770	0,4180
771	0,0640
772	0,5520
773	0,6380
774	1,3120
775	0,2760
776	8,3100
777	0,0640
778	0,1130
779	0,3530
780	0,0640
781	0,0640
782	0,0640

Пример	IC <sub>50</sub> PD-L1-PD-1 Альфа IC <sub>50</sub> -моно PD-L1- <i>fcP-D1</i> (нМ)
783	0,2590
784	0,0640
785	0,0640
786	0,0640
787	0,0660
788	0,0640
789	0,0640
790	0,8650
791	2,8370
792	0,5340
793	1,7450
794	1,7340
795	0,0640
796	0,7620
797	0,0640
798	0,0640
799	0,3410
800	1,2940
801	9,6910
802	0,0840
803	0,0640

Приведенные выше данные показывают, что соединения согласно настоящему изобретению в целом эффективны для блокирования взаимодействия PD-1/PD-L1.

#### 5 Анализ с захватом EC<sub>50</sub>-CHO/PD-L1:

Соединения тестировали в анализе с захватом клеток для определения того, могут ли они специфически блокировать взаимодействие между рекомбинантным внеклеточным доменом (ECD) PD-1 и нативным фиксированным на клетке PD-L1. Связывающую способность стабильных клеток CHO, сверхэкспрессирующих PD-L1 с его когнатным рекомбинантным

10 лигандом, нанесенных на планшеты, измеряли путем подсчета «захваченных» клеток. Покрытые стрептавидином планшеты высокой емкости инкубировали с биотилированным Fc-PD-1 в течение

2 часов в ФСБ. Несвязанный лиганд смывали. Клетки CHO-PD-L1 (ресуспендированные в ФСБ pH 7,4, 0,5 mM EDTA и 2% альбумина бычьей сыворотки) предварительно инкубировали в течение 1 ч с соединением, распределяли в каждую из покрытых PD-1 ECD лунку и затем инкубировали в течение 75 мин при комнатной температуре. Для остановки анализа с захватом, к клеткам осторожно добавляли фиксирующий/окрашивающий раствор (конечные концентрации - 1,3% глутаральдегида и 1,67 мкМ Draq5) и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем несвязанные клетки смывали, а «захваченные» клетки подсчитывали с использованием микроскопической системы с высокой концентрацией. Значения EC<sub>50</sub> вычисляли, используя данные с кривых доза-ответ в четырехпараметрическом уравнении. Репрезентативные данные показаны ниже в Таблице 2.

Таблица 2

Пример №	Захват EC50-CHO/PD-L1-	Пример №	Захват EC50-CHO/PD-L1-	Пример №	Захват EC50-CHO/PD-L1-
1	381,5	45	165,6	114	140,3
2	1274,4	47	225,8	116	134,2
4	15,6	48	297,5	117	158,2
5	38,1	49	123,5	118	169,4
6	63,8	54	232,8	121	176,2
7	56	55	314,6	122	191,6
8	79,7	61	199,9	123	137,3
9	101,5	68	279,2	124	146,8
10	185	74	175,7	126	179,6
11	169,8	76	83,2	127	68,6
13	456,7	78	187,4	129	220,7
16	6	90	218,6	130	123,4
29	217,5	91	195,8	131	231
30	52,1	92	25,9	132	194,2
31	30,1	93	44,4	133	129,1
32	42,1	94	228,2	134	111,9
34	321,2	106	110,2	135	221,4
35	263,6	109	7,5	143	296,3
39	267,2	110	6,5	145	63,6
41	248,4	111	45,7	146	184,3
42	149,2	112	34,4	147	116,9
43	65,2	113	148,5	148	131,8

Пример №	Захват EC50-CHO/PD-L1-
149	275,4
155	210,7
157	81,1
159	189,8
160	190,9
162	262,5
165	155,8
166	41,6
167	62,3
172	50,6
178	71,6
179	318,7
182	91,4
183	69,1

Пример №	Захват EC50-CHO/PD-L1-
185	276,9
192	31,2
198	100,91
203	316,7
205	394
206	160,8
208	752
209	13,1
211	45,6
212	92,2
213	165,3
214	22,3
216	205,6
217	71,6

Пример №	Захват EC50-CHO/PD-L1-
231	276,6
232	141,8
234	131,8
240	216,7
241	165,6
242	129,4
243	90,6
245	308,5
248	200,3
279	27,7
280	207,9
282	253,7
288	10,3

Приведенные выше данные показывают, что соединения согласно настоящему изобретению в целом эффективны для ингибирования или для специфического блокирования взаимодействия между рекомбинантным внеклеточным доменом (ECD) PD-1 и нативным фиксированным на клетке PD-L1.

#### *Анализ репортерного гена PD-1/PD-L1 NFAT:*

Соединения тестировали в функциональном анализе репортерного гена в сокультуре, при котором опосредованная TCR активность NFAT ингибируется посредством связывания PD-1 с PD-L1. Блокировка взаимодействия PD-1/PD-L1 нарушает опосредованное PD-1 ослабление передачи сигнала TCR и значительно усиливает опосредованную NFAT транспортировку люциферазы. Клетки CHO, экспрессирующие поверхностно-связанные антитела против CD3 и PD-L1 (синтетические антиген-презентирующие клетки, aAPC-PD-L1) сначала высевали в течение ночи. Клетки Jurkat, сверхэкспрессирующие PD-1 и экспрессирующие конструкт люциферазы под контролем NFAT, разбавляют в среде для количественного анализа RPMI (RPMI 1640 с 2%ФБС), смешанной с соединениями, и сразу же высевают на монослой aAPC-PD-L1. Сокультуру затем инкубируют в течение 6 часов при 37 °С. Активность люциферазы оценивают путем добавления реагента ONE-Glo и измерения люминесценции при помощи планшетного ридера. Значения EC<sub>50</sub> вычисляют, используя данные с кривых доза-ответ в четырехпараметрическом уравнении (Таблица 3).

#### *Анализ димеризации биохимического межбелкового взаимодействия PD-L1/PD-L1:*

Соединения тестировали в биохимических анализах межбелкового взаимодействия для определения того, могут ли они специфически димеризовать внеклеточные домены PD-L1. Димеризацию белков (His-меченый PD-L1 и FLAG-меченый PD-L1) измеряют при помощи платформы для гомогенного анализа усиления люминисценции при сближении (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay, ALPHA) с использованием гранул. Вызванная соединением димеризация PD-L1 приводит к сближению донорных и акцепторных гранул, что приводит к усилению сигнала в ALPHA. Анализы проводят в среде 25 мМ Hepes (pH 7,4), 150 мМ NaCl, 3,4 мМ EDTA, 0,005% Tween 20 и 0,01% BSA. Конечные концентрации белков в анализах составляли 0,5 нМ (His-меченый PD-L1) и 0,5 нМ (FLAG-меченый PD-L1). После прохождения времени анализа (2 часа) при 25°C, добавляли 20 мкг/мл (конечная концентрация для анализа) акцепторных гранул для анализа ALPHA (с анти-His-покрытием) и инкубировали в течение 60 минут при 25 °C. Связывание измеряли после конечной 60-минутной инкубации с 40 мкг/мл (конечная концентрация для анализа) донорных гранул для анализа ALPHA (с анти-FLAG покрытием). Значения AC<sub>50</sub> вычисляли, используя данные с кривых доза-ответ в четырехпараметрическом уравнении (Таблица 3).

Таблица 3

Пр.	AC <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	EC <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а	Пр.	AC <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	EC <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
1		516	19		5136
2		456	20		1198
3		48	21		1372
4	67,228	17	22		2073
5		29	23		50000
6	90,878	148	24		1887
7	140,42	89	25		3763
8		290	26		18881
9		340	27		25293
10		502	28		663
11		1100	29		244
12		653	30	369,04	50000
13		4802	31		687
14		13076	32		127
15		5706	33		322
16	100,07	88	34		195
17		1607	35		296
18		50000	36		1070

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
37		894
38		2667
39		50000
40		176
41		188
42		123
43	10000	79
44		62
45		75
46		87
47		503
48		412
49		274
50		76
51		105
52		19786
53		722
54		997
55		1516
56		50000
57		351
58		822
59		1247
60		50000
61		6780
62		19476
63		50000
64		9781
65		3348
66	369,76	338
67		1317
68		553
69		1744
70		902
71		1030

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
72		2512
73		2618
74	10000	138
75		384
76		1056
77		50000
78		395
79		381
80		50000
81		50000
82		1706
83		1680
84		10003
85		9771
86		50000
87		50000
88		4146
89		670
90	10000	113
91	10000	523
92	170,13	63
93	145,16	127
94		210
95		639
96		912
97		28
98		70
99		157
100		482
101		1799
102		13240
103		14939
104		50000
105		50000
106		5271

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
107		35026
108		13867
109	112,6	662
110	194,34	354
111		129
112	183,78	286
113		193
114		186
115		50000
116		702
117	361,32	779
118		823
119		863
120		1302
121		74
122		79
123	198,44	75
124	10000	74
125		158
126		327
127	166,03	193
128		234
129	166,51	198
130	236,56	164
131		964
132	279,48	391
133	281,64	288
134		660
135	249,98	812
136		529
137	195,02	1453
138		392
139		23869
140		239
141		50000

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
142		235
143	395,15	217
144	205,78	201
145		362
146	334,48	2300
147		1202
148		124
149		668
150		50000
151		50000
152		594
153		329
154		50000
155		6487
156		34156
157		465
158		28121
159		538
160		139
161		310
162	236,19	160
163		343
164		500
165		352
166		139
167	10000	109
168		308
169		225
170		50000
171		7716
172	10000	139
173		50000
174		50000
175		808
176		2875

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
177		20608
178	10000	115
179		655
180		24816
181		30930
182		439
183	260,25	141
184		1390
185		195
186		1512
187		3201
188		1550
189		106
190		516
191	10000	60
192	267,46	197
193	132,45	99
194		1261
195		408
196	222,8	151
197		98
198		69
199		2151
200		893
201		1115
202		1919
203		696
204		927
205		1431
206		672
207		1547
208		10575
209	70,478	73
210	83,051	114
211	81,193	304

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
212	229,64	306
213	255,38	182
214	187,53	172
215		413
216		514
217		589
218		680
219		558
220		177
221		274
222		856
223		50000
224		24920
225	422,99	145
226		775
227		615
228		844
229		1222
230		821
231		962
232	313,88	331
233		11557
234		444
235		50000
236		5030
237		50000
238		2124
239		1118
240	366,95	108
241		275
242		288
243		393
244		390
245		3436
246		1200

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
247		776
248		540
249		50000
250		7492
251		25882
252		333
253		304
254		689
255		50000
256		758
257		657
258		419
259		511
260		463
261		3168
262		8621
263		36360
264		1293
265		7058
266		1381
267		8541
268		993
269		50000
270		50000
271		50000
272		37700
273		50000
274		1203
275		10367
276		2049
277		50000
278		50000
279	109,03	260
280		592
281		488

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
282	326,84	463
283		20893
284		1462
285		9688
286		232
287		958
288		57
289	10000	70
290	25,132	311
291	27,528	46
292	230,22	615
293	125,16	73
294	547,21	714
295	67,628	279
296	108,27	844
297	187,45	266
298		21
299	161,64	326
300	222,67	3720
301	95,867	1023
302	76,204	283
303	101,04	289
304	16,481	79
305	150,01	1765
306	291,81	547
307	598,97	702
308	203,4	373
309	102,96	240
310	120,6	215
311	75,526	104
312	143,95	97
313	91,301	152
314		188
315		1248
317	1179,2	1099

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
323	67,101	168
324	1023,6	894
325	633,12	2575
326	1211,6	439
327		114
328	241	146
329	289,72	466
330	209,33	1638
331	500,24	232
332	18,738	47
333	202,79	481
335	230,8	437
336	108,74	398
337		1924
338	140,24	1058
339		2216
340	27,769	217
341	38,336	284
342	118,42	447
343	81,128	158
344	55	475
345	228,95	552
346	181,34	214
347	124,8	142
348	80,408	381
349	62,843	320
350	252,44	527
351	168,24	235
352	56,314	105
353	214,6	153
354	341,99	1882
355		712
356	237,38	733
357	10000	202
358	100,37	2090

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
359	540,45	216
360	223,56	520
361	137,79	314
362	108,06	221
363	170,84	168
364	98,276	353
365	174,12	408
366		2842
367	227,46	376
368	274,21	118
369	57,569	107
370	81,369	577
371	78,017	210
372	425,11	860
373	168	339
374	164,76	788
375	173,05	389
376		770
377	231,43	262
378		191
379	153,36	415
380	184,26	652
381	143,98	219
382	334,26	1232
383	157,24	467
384	153,77	154
385		84
386		868
387		362
388	10000	225
389	119,85	306
390	97,456	120
391	242,51	305
392	232,4	351
393	84,033	118

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
394	130,25	435
395	89,645	151
396	37,94	105
397		709
398	728,01	1096
399	288,86	319
425	225,89	544
426	408,29	634
428	525,26	282
429	240,33	680
430	290,48	268
431	249,39	275
432	538,83	289
433	166,99	290
434	105,68	332
435	86,182	316
436	77,818	544
437	476,69	476
438	168,29	222
439	153,58	270
440	112,89	251
441	301,38	260
442	327,98	930
443	154,06	276
444	133,01	296
445	265,84	1493
446	457,95	315
448	902,63	1005
449	1493,4	2566
450	110,23	277
451	105,3	472
452	144,49	253
453	325,73	895
454	942,69	953
455	686,13	1544

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
456	182,03	1230
457	49,346	1557
458	138,59	429
459	89,904	1201
460	302,01	112
461	127,63	47
463	71,305	123
464	87,623	152
465	84,765	193
466	44,128	93
467	111,22	197
468	131,28	183
469	73,532	125
470	126,83	217
471	79,996	144
472		51
473	76,813	86
474	137,4	59
475	134,26	117
476	149,11	196
477	359,77	179
478	267,83	48
479	347,71	45
480	113,77	147
481	92,888	155
482	25,491	47
483	40,947	69
484	107,98	138
485	61,295	200
486		112
487	25,228	16
488	25,557	26
489	18,276	18
490	14,082	19
491	19,794	21

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
497	302,1	182
498	84,694	111
499	86,519	59
500	50,08	97
501	35,261	60
502	85,226	100
503	42,089	81
504	47,85	68
505	54,984	80
506	172,49	204
507	262,46	210
508	77,969	156
509	128,55	89
510	232,49	147
511	36,86	197
512	255,17	131
513	89,301	47
514	358,78	156
515		95
516	104,22	92
517	91,652	154
518	96,106	159
519	102,68	125
520	57,454	97
521	124,63	106
522	74,343	195
523	10000	129
524	67,668	39
525	34,846	27
526	73,609	110
527	69,901	46
528	63,33	89
529	56,181	165
540	126,03	103
541	70,351	93

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
542	135,98	197
543	49,676	187
544	17,344	109
545	24,445	145
546	39,174	109
547	20,054	51
548	74,563	197
549	54,558	177
550	47,657	163
551	12,434	100
552	74,724	152
553	17,727	70
554	39,501	148
555	23,089	84
556	37,72	86
557	137,33	135
558	33,558	51
559	18,667	53
560	77,784	163
561	193,04	146
562	126,34	162
563		
564		80
565	73,433	112
566	39,38	86
567	68,718	85
568	44,311	65
569	128,37	74
570	56,457	115
571	155,58	126
572	452,86	129
573	215,25	120
574	55,956	72
575	40,589	34
576	24,313	32

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
577	9,732	16
578	37,182	135
579	34,754	191
580	231,43	200
581	60,308	158
582	346,58	147
583	38,272	180
584	38,566	149
585		182
586		181
587	324,37	45
588	206,48	50
589	164,01	89
590	134,21	140
591	22,717	20
592	107,3	172
593	124,18	113
595	77,049	65
596	415,02	169
597	310,22	231
598	480,36	1836
599	7925,6	50000
600	261,4	240
601	1125,1	748
602	124,08	242
603	235,05	158
604	934,65	552
605	351,78	130
606	557,85	50000
607	296,48	1732
608	214,46	50000
609	143,28	541
610	104,78	50000
611	408,3	223
612	728,92	50000

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
613	157,64	484
614	10000	50000
615	10000	50000
616	155,9	50000
617	264,72	50000
618	389,37	50000
619	118,12	187
620	10000	50000
621	10000	50000
622	10000	50000
623	10000	50000
624	20,923	50000
625	98,154	50000
626	10000	50000
627	480,39	50000
629	10000	251
630	10000	165
631	440,7	50000
632	313,61	2985
633	2841,4	2275
634	96,94	495
635	340,05	50000
636	83,554	180
637	20,779	90
638	23,809	429
639		942
640		50000
641	34,707	60
642	67,167	194
643	39,001	89
644	135,96	82
645	30,693	30
646	73,171	145
647	211,12	234
648	60,881	57

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
649	38,806	29
650	8,201	39
651	29,501	41
652	140,25	59
653	105,23	93
654	10,897	27
655	25,985	28
656	37,666	24
657	156,4	197
658	78,516	51
659	22,096	51
660	15,245	107
661	125,67	159
662	14,486	83
663	6,56	118
664	10000	50000
665	16,491	150
666	22,851	418
667	17,028	1893
668	16,485	886
669	17,179	637
670	74,789	50000
671	10000	235
672	24,53	435
673	398,99	583
674	11,32	44
675		95
676		62
677	180,38	145
678	253,53	264
679	100,56	64
681		50000
682	193,69	243
683	115,93	98
684	41,209	36

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
685	1822,3	625
686	136,97	46
687	3096,1	605
688	140,78	50000
689	114,12	139
690	80,795	287
691	193,17	443
692		198
693		120
694		96
695	21,64	26
696	16,885	12
697	51,001	50
698	111,18	152
699	24,684	136
700	22,122	43
701	332,27	3053
702	332,32	1311
703	24,212	11
704	66,777	11
705	60,582	20
706	42,831	14
707	39,298	31
708	38,593	34
709	49,36	21
710	54,611	22
711	102,77	69
712	32,999	12
713	69,421	25
714	66,315	26
715	7,886	35
716	15,094	343
717	16,161	484
718	70,434	704
719	32,67	110

Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
720	94,892	558
721	18,996	14
722	16,05	47
723	35,134	41
724	21,158	120
725	14,262	88
726	81,94	76
727	15,841	27
728	14,976	25
729	48,994	652
730	40,706	100
731	15,975	26
732	2,694	14
733	129,31	120
734	45,993	36
735	104,09	95
736	18,388	22
737	8,231	80
738	8,059	72
739	3,815	10
740	53,577	288
741	3,104	12
742	42,007	32
743	82,234	50
744	9,532	44
745	19,203	113
746	103,63	143
747	5,356	10
748	10,056	24
749	16,809	77
750	72,114	222
751	181,6	355
752	82,454	471
753		35
754		434

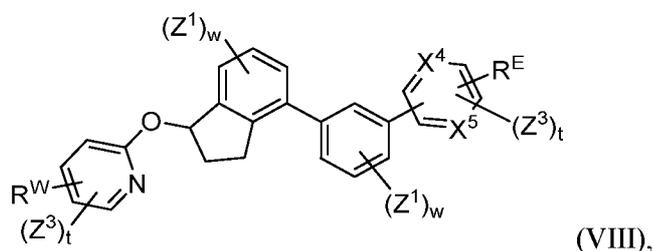
Пр.	АС <sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ	ЕС <sub>50</sub> NFAT Люцифераз а
755	39,227	139
756		6586
757	17,559	15
758	36,654	29
759	18,894	16
760	44,242	63
761	13,202	10
762	13,558	18
763	11,335	10
764	31,93	23
765	13,146	11
766	19,366	21
767	75,724	57
768	47,439	33
769	28,129	25
770	700,16	856
771	45,017	130
772	19,477	50000
773	10000	2100
774	2726,7	463
775	68,021	84
776	10000	1443
777	45,788	179
778	258,91	212
779	112,82	68
780	14,393	50
781	23,265	34
782	23,072	38
783	823,38	2987
784	28,933	182
785	16,139	66
786	12,246	86
787	35,352	58
788	11,785	39
789	17,884	58

<b>Пр.</b>	<b>АС<sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ</b>	<b>ЕС<sub>50</sub> NFAT Люцифераз а</b>
790	75,688	84
791	205,9	175
792	22,685	40
793	186,83	1813
794	94,243	794
795	9,646	41
796	227,82	151

<b>Пр.</b>	<b>АС<sub>50</sub> PDL1 ДимерАльфа 1нМ</b>	<b>ЕС<sub>50</sub> NFAT Люцифераз а</b>
797	41,412	30
798	22,717	20
799	150,12	167
800	536,96	246
801	10000	50000
802	55,521	177
803	11,741	49

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (VIII):



где:

каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой N, CH или  $CZ^3$ ;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил или  $-C_{1-6}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил; и

где каждый алкил, алкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый w независимо равен 0, 1 или 2;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,

$-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и  $R^N$ ; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-O-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-O-C_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2$  —  $\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

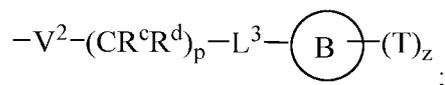
кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub>алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -O-C<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -O-C<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

каждый t независимо равен 0, 1 или 2;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -O-C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>-C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -S-C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>-C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>OP(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(OR<sup>a</sup>) или



где:

V<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> или NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

T независимо представляет собой H, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>e</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>e</sup>;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z равен 0, 1, 2 или 3; и

где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$  необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $NR^aR^b$ , галогена, циано, оксо,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

каждый  $R^1$  независимо выбран из H,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^a$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aC(O)R^b$ ;

каждый  $R^2$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  и  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>2-6</sub> алкенил, -C<sub>3-6</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкиларил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарил, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклил, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> или -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>f</sup>, -CN, галогена, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> и -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>c</sup> независимо выбран из H, OH, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

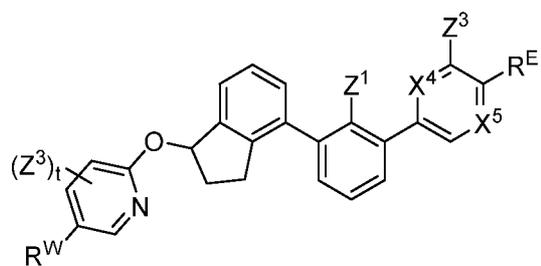
каждый R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -O-арила, -O-гетероарила, -O-гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

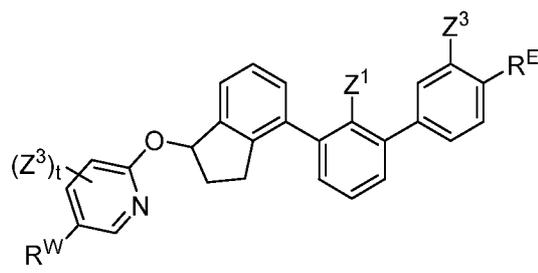
каждый R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

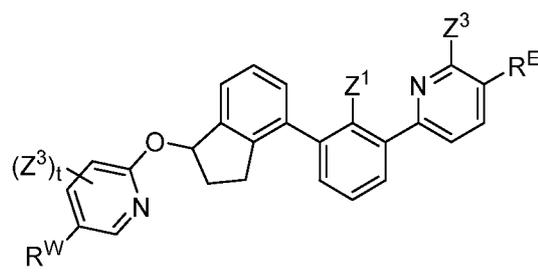
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIIa):



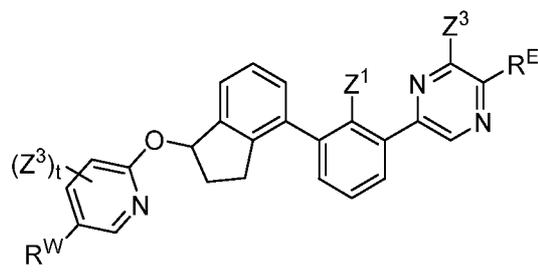
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIIb):



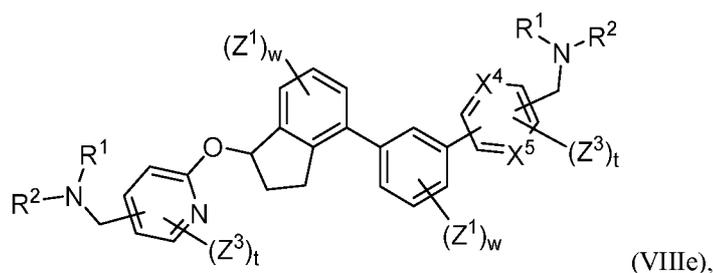
4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIIc):



5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIId):



6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIIe):



где:

каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой N, CH или  $CZ^3$ ;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-CN$  или  $-C_{1-6}$  алкил;

каждый  $w$  независимо равен 0, 1 или 2;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,

$-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{2-6}$  алкинил,  $-OC_{1-6}$  алкил,  $-C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и  $R^N$ ; и

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-O-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и дополнительно где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^a-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-O-C_{1-6}$

$6$  алкил $C(O)OR^1$ ,  $-S-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где:  $L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила и  $\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила; и

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $\text{OR}^a$ , галогеном, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкилом;

каждый  $t$  независимо равен 0, 1 или 2;

каждый  $\text{R}^1$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ;

каждый  $\text{R}^2$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  и  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$  и  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ;

или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,

$\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

каждый  $\text{R}^3$  независимо представляет собой H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероцикл,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  или  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

каждый  $\text{R}^a$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероцикла;

каждый  $\text{R}^b$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероцикла;

или  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^g$  и  $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ ;

каждый  $\text{R}^c$  независимо выбран из H, OH,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероцикла;

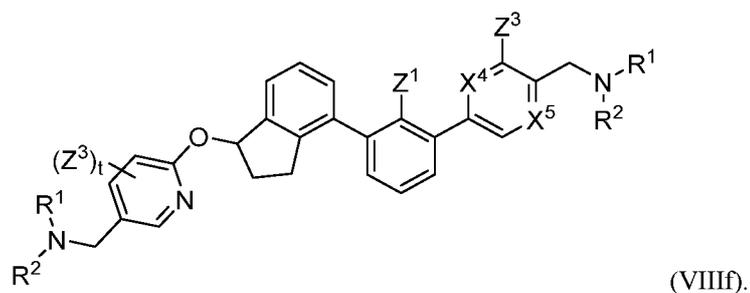
каждый  $\text{R}^d$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероцикла;

каждый  $\text{R}^f$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероцикла; и

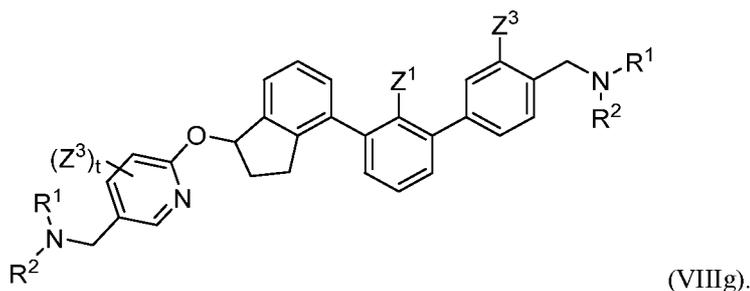
каждый  $\text{R}^g$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероцикла;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

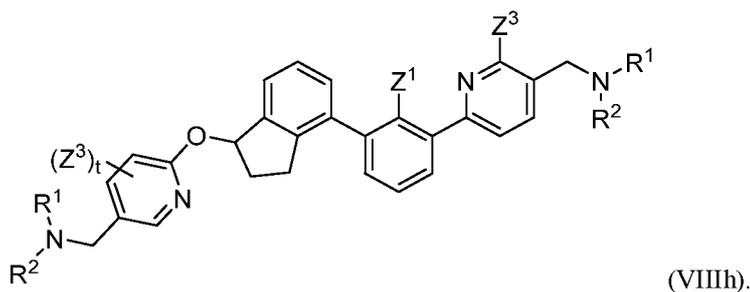
7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIIf):



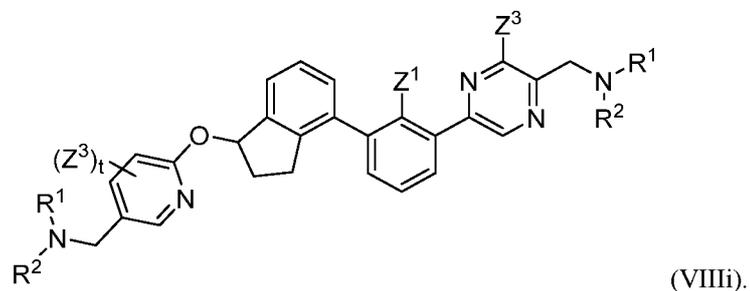
8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIIg):



9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIIh):



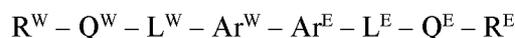
10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (VIIIi):



11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что каждый  $Z^3$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкокси.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что каждый  $Z^1$  независимо представляет собой хлор.
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что каждый  $Z^3$  независимо представляет собой хлор или метокси.
15. Соединение формулы (I)



(I),

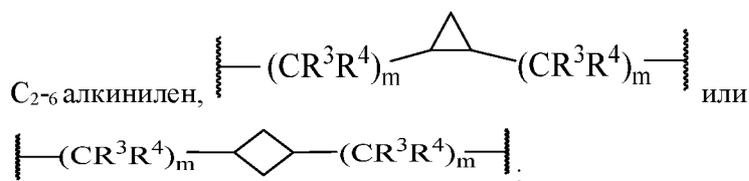
где:

каждый  $Ar^E$  и  $Ar^W$  независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена и циано;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ ,  $C_{2-6}$  алкенилен,



где

каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероцикллил,

где каждый арил, гетероарил или гетероцикллил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)NR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $R^N$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, -C<sub>3-8</sub> циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл не обязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; и где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

где

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где

L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил не обязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

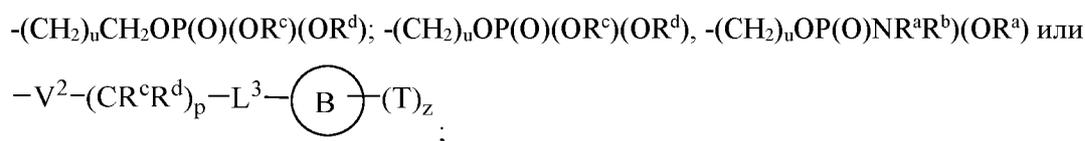
L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл не обязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и C<sub>1-6</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил не обязательно независимо замещен OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом;

каждый R<sup>E</sup> и R<sup>W</sup> независимо представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилN<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P<sup>+</sup>O[NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>][NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>,



где:

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  или  $\text{NR}^a\text{SO}_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  или  $\text{NR}^a\text{SO}_2$ ;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T независимо представляет собой H,  $\text{OR}^a$ ,  $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,  $(\text{CH}_2)_q\text{OR}^a$  или  $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ;

p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

z равен 0, 1, 2 или 3;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $\text{R}^E$  или  $\text{R}^W$  необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , галогена, циано, оксо,  $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилOH,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца B и T содержит атом азота;

$\text{R}^1$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ;

$\text{R}^2$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкил- $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  и  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2R^b$  и  $-NR^aC(O)R^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^4$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,  $-C_{1-6}$  алкиларил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарил,  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклил,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$  или  $-C_{2-6}$  алкенил $C(O)OR^a$ ;

$R^a$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^b$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

или  $R^a$  и  $R^b$  могут быть объединены с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из  $-OR^f$ ,  $-CN$ , галогена,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-SO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$ ,  $-SO_2NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fSO_2R^g$  и  $-NR^fC(O)R^g$ ;

$R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$  алкилгетероарила и  $-C_{1-6}$  алкилгетероциклила;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

каждый Ar<sup>E</sup> и Ar<sup>W</sup> независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, OC<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> галогеналкила и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

где каждая алкильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена и циано;

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что:

каждый Ar<sup>E</sup> и Ar<sup>W</sup> независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -CN, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила и -OC<sub>1-6</sub> алкила;

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, галогена или циано;

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что:

Ar<sup>W</sup> такой же, как Ar<sup>E</sup>, и выбран из фенила, пиридинила, инданила и индолинила,

где каждый фенил, пиридинил, инданил и индолинил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, CN, -C<sub>1-6</sub>алкила, -OC<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>галогеналкила и -C<sub>1-6</sub>цианоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по любому из п.п. 15-17, отличающееся тем, что  $Ar^E$  и  $Ar^W$  представляют собой фенил, каждый из которых замещен метильной группой.

20. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что:

$Ar^W$  представляет собой фенил, и  $Ar^E$  представляет собой фенил, где каждый из них необязательно замещен галогеном.

21. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что каждый  $Ar^E$  и  $Ar^W$  представляет собой инданил.

22. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что  $Ar^W$  представляет собой индолинил, и  $Ar^E$  представляет собой индолинил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из метила, этила, метокси, хлора и  $CF_3$ .

23. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что  $Ar^E$  представляет собой фенил, и  $Ar^W$  представляет собой фенил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из метила, этила, метокси, хлора и  $CF_3$ .

24. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что  $Ar^E$  такой же, как  $Ar^W$ , и каждый из них необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из метила, хлора, брома, CN,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  и этила.

25. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что  $Ar^E$  отличается от  $Ar^W$ , и каждый из них необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из метила, хлора, брома, CN,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  и этила.

26. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,



или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что:

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,



где

каждый m независимо равен 0, 1, 2 или 3;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ ; и

$R^4$  независимо представляет собой H, галоген,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_3$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что:

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой  $O^-$ ,  $S^-$ ,  $-SO^-$ ,  $-SO_2^-$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_{m-}$ ,  $-C(O)^-$ ,  $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_{m-}$  или  $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_{m-}$ ,

где

каждый  $m$  независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$ алкил.

или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что:

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-O(CR^3R^4)_m-$ ,  $-(CR^3R^4)_mO$  или  $-C(O)^-$ :

где

каждый  $m$  независимо равен 0, 1, 2 или 3; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$ алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что:

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$  или  $-C(O)^-$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение по любому из п.п. 15-30, отличающееся тем, что:

каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и  $R^N$ ;

где указанная алкильная, алкенильная, алкинильная,  $-C_{3-8}$  циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-2 группами, независимо выбранными из оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

где указанная гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub>

алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где

L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup> или S;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup> или S;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>2-6</sub> алкенила; и

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где указанная циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно независимо замещена 1-2 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила; галогена, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила и -C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение по любому из п.п. 15-30, отличающееся тем, что:

каждый Q<sup>E</sup> и Q<sup>W</sup> независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил, где каждый арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен R<sup>N</sup>; и

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где

L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup> или S;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup> или S;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>2-6</sub> алкенила; и

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где указанная циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно независимо замещена 1-2 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по любому из п.п. 15-30, отличающееся тем, что:

каждый Q<sup>E</sup> и Q<sup>W</sup> независимо представляет собой фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил, тиазолил, имидазолил или тиенил;

где каждый фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил, тиазолил, имидазолил или тиенил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по любому из п.п. 15-30, отличающееся тем, что:

каждый Q<sup>E</sup> и Q<sup>W</sup> независимо представляет собой фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил, тиазолил, имидазолил или тиенил;

где каждый фенил, пиридин, инданил, нафтил, индолил, индолинил, бензтиазолил, индазолил, бензимидазолил, тиазолил, имидазолил или тиенил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, -OR<sup>a</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>3-8</sub> циклоалкила и R<sup>N</sup>; и

R<sup>N</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>a</sup>C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC<sub>1-6</sub>

алкилC(O)OR<sup>1</sup>, -SC<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup> или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где

L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, O, NR<sup>a</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>;

V независимо выбран из связи, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила;

где указанная алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена OR<sup>a</sup>, галогеном, циано, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -C<sub>3-8</sub> циклоалкилом; и

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждая циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно независимо замещена 1-2 группами, независимо выбранными из оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, галогена, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC<sub>1-6</sub> алкилCN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и C<sub>3-8</sub> циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по любому из п.п. 15-30, отличающееся тем, что:

каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой фенил, пиридин, индазол, тиазол или индолин;

где каждый фенил, пиридин, индазол, тиазол или индолин необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{2-6}$  алкенила,  $-C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и  $R^N$ ; и

$R^N$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $C(O)NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OR^a$  или  $L^1-V-L^2-\textcircled{A}$ ;

где

$L^1$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

$L^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

V независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила или  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждая алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом; и

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

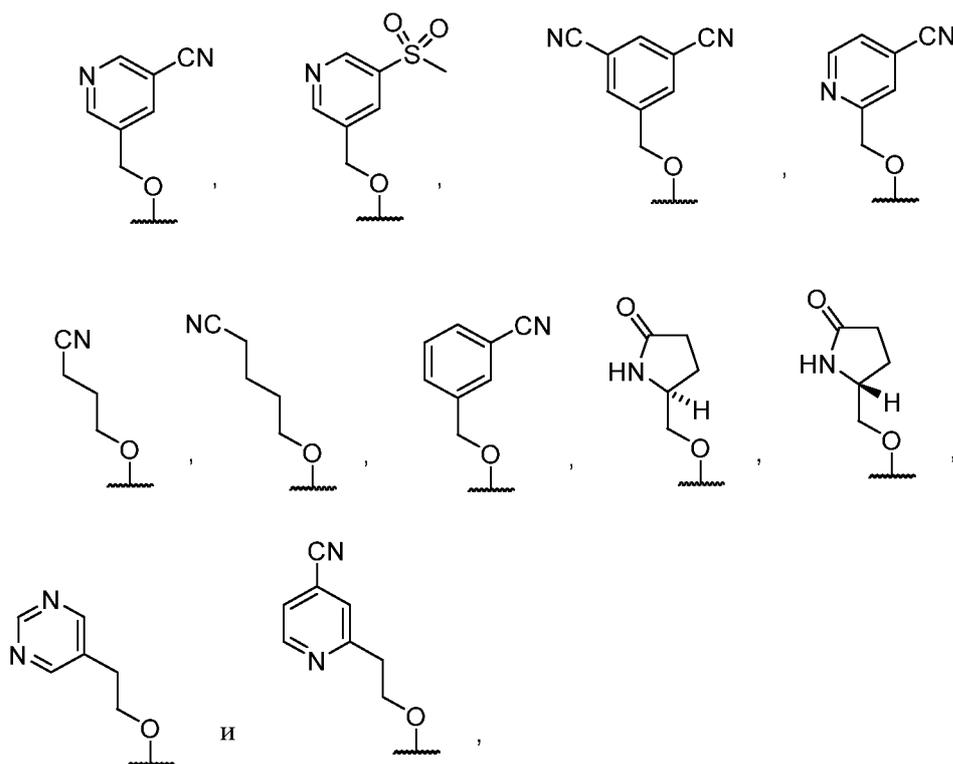
где указанная циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно независимо замещена 1-2 группами, выбранными из оксо-,  $NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-OR^a$ , галогена,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC_{1-6}$  алкилCN,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)OR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$  и  $C_{3-8}$  циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по любому из п.п. 15-30, отличающееся тем, что:

каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из OH, галогена,  $-CN$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкил- $OC_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  галогеналкила,  $-SO_2C_{1-6}$  алкила,



или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что  $R^E$  и  $R^W$  независимо выбраны из  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $N^+R^1R^2R^3$ ,  $-SC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$  и  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ ;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  или  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероцикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^3$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{2-6}$  алкенил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл,  $-C_{1-6}$  алкиларил;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^c$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила и  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

и равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что

$R^E$  и  $R^W$  независимо выбраны из  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_nSO_2NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_nNR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-NR^aSO_2C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$  и  $-(CH_2)_nC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ ; и

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероцикла,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероцикла,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероцикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

и равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что  $R^E$  и  $R^W$  независимо выбраны из  $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ ,  $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ ,  $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ ,  $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$  и  $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$ ;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  или  $-C_{1-6}$ алкилC(O) $OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил C(O) $R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O) $OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкилC(O) $NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкилC(O) $OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкилC(O) $R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкилC(O) $OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкилC(O) $NR^aR^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкилC(O) $R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкилC(O) $OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

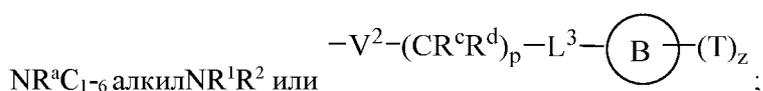
$R^c$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила и  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

и равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $OC_{1-6}$ алкил $NR^1R^2$ , -



где

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо В независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

р независимо равен 0, 1, 2 или 3;

q независимо равен 0, 1, 2 или 3; и

z равен 0, 1, 2 или 3;

и где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в  $R^E$  или  $R^W$  необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано,  $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилОН,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца В и Т содержит атом азота;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  или  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^e$  выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$

алкиларила,  $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила; и

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо

представляет собой  $-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}-(T)_z$ ;

где

$V^2$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

$R^c$  независимо выбран из H, OH,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^d$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

$L^3$  независимо представляет собой связь, O,  $NR^a$ , S, SO или  $SO_2$ ;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

T независимо представляет собой H,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_qNR^1R^2$ ,  $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$  или  $(CH_2)_qC(O)R^e$ ;

$R^e$  выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила,  $-OC_{3-8}$  циклоалкила,  $-O$ арила,  $-O$ гетероарила,  $-O$ гетероциклила,  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-6}$  алкиларила,  $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,  $-NR^fR^g$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^fR^g$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^fR^g$ ,  $-NHSO_2R^f$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2R^f$  и  $-C_{1-6}$  алкил $SO_2NR^fR^g$ ;

$R^f$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

$R^g$  независимо выбран из H,  $-C_{1-6}$  алкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

p независимо равен 0, 1, 2 или 3;

q независимо равен 0, 1, 2 или 3; и

z равен 0, 1, 2 или 3;

и где указанный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл в  $R^E$  или  $R^W$  необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^aR^b$ , галогена, циано,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила,  $-C_{1-6}$  цианоалкила,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкилOH,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $-C_{1-3}$  алкил $C_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $V^2$ ,  $L^3$ , кольца B и T содержит атом азота;

или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой  $-NR^1R^2$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$  или  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  или  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$  алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что каждый  $R^E$  и  $R^W$  представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил $OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ; или

$R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что каждый  $R^E$  и  $R^W$  представляет собой  $-OC_{1-6}$  алкил $NR^1R^2$ ;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что каждый  $R^E$  и  $R^W$  представляет собой  $-NR^1R^2$ ;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-}$

3галогеналкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил  $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

$R^2$  выбран из  $-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^a$  и  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ цианоалкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{1-3}$ алкил $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$ ;

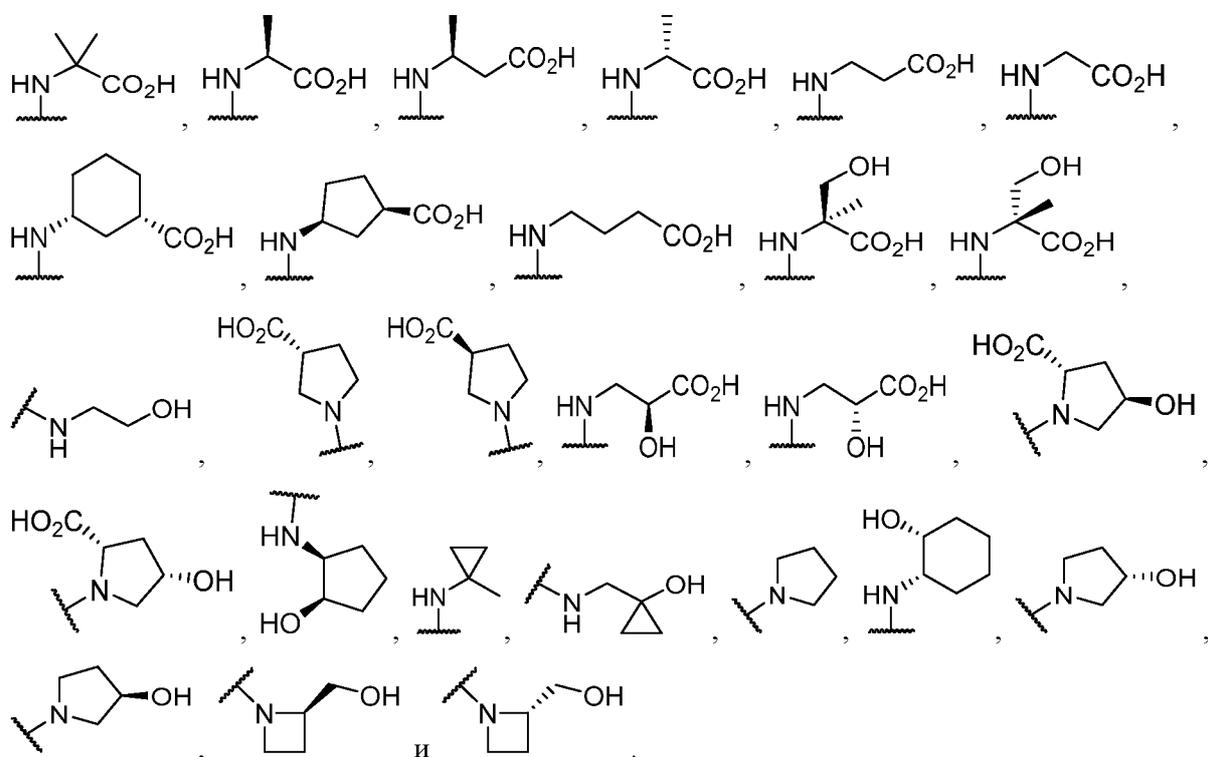
или  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $C_{1-6}$  алкил $C(O)R^a$ ,  $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкил $NR^aR^b$  и  $-C(O)NR^aR^b$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

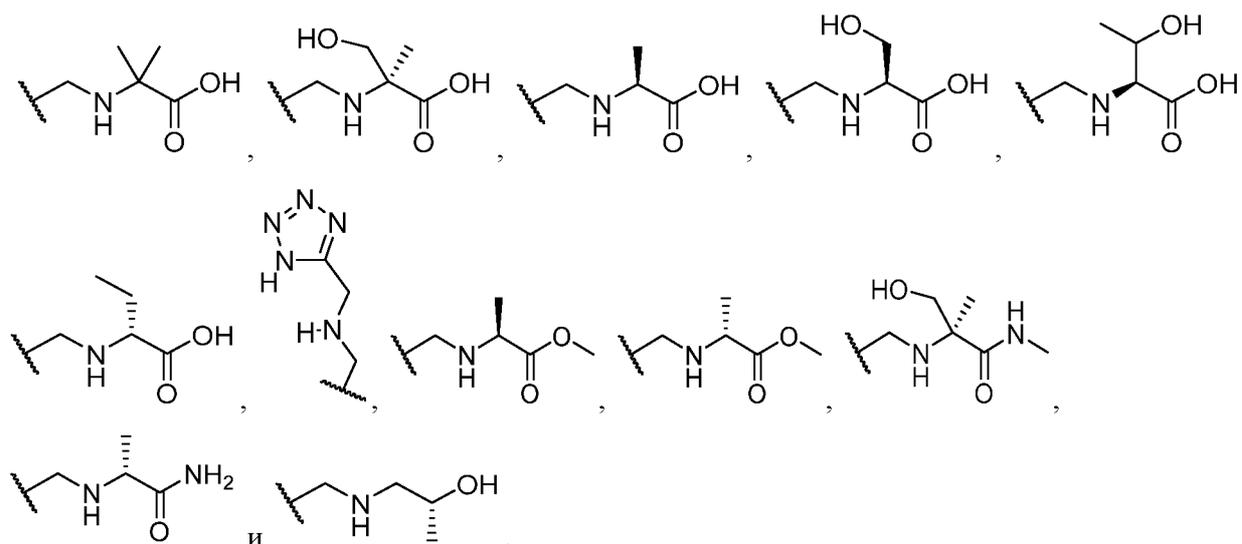
$R^b$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$  алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что каждая группа  $R^E$  и  $R^W$  независимо представляет собой:



47. Соединение по любому из п.п. 1-36, отличающееся тем, что каждый  $R^E$  и  $R^W$  независимо выбран из:



48. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что каждый  $Ar^E$  и  $Ar^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{1-6}$  галогеналкила и  $-C_{3-8}$  циклоалкила;

каждый  $L^E$  и  $L^W$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-(CR^3R^4)_m-$ ,  $-O(CR^3R^4)_m$ ,  $-(CR^3R^4)_mO$ ,  $-(CR^3R^4)_mNR^3-$ ,  $-NR^3(CR^3R^4)_m-$  или  $-C(O)-$ ;

$m$  независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый  $Q^E$  и  $Q^W$  независимо представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из галогена,  $-OR^a$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$  алкила,  $-OC_{1-6}$  алкила,  $-C_{3-8}$  циклоалкила и  $R^N$ ;

где



$L^1$  независимо представляет собой связь,  $O$ ,  $NR^a$ ,  $S$ ,  $SO$  или  $SO_2$ ;

$V$  независимо выбран из связи,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

где каждая алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена  $OR^a$ , галогеном, циано,  $-NR^aR^b$  или  $-C_{3-8}$  циклоалкилом;

$L^2$  независимо представляет собой связь,  $O$ ,  $NR^a$ ,  $S$ ,  $SO$  или  $SO_2$ ;

кольцо  $A$  независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно независимо замещен 1-2 группами, независимо выбранными из оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , галогена, циано,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкилCN,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и  $\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила;

каждый  $\text{R}^E$  и  $\text{R}^W$  независимо представляет собой  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OC}_{1-6}$ алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$   $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$

алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^1\text{R}^2$  или  $-\text{V}^2-(\text{CR}^c\text{R}^d)_p-\text{L}^3-\text{B}(\text{T})_z$ ;

где

$\text{V}^2$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO или  $\text{SO}_2$ ;

$\text{L}^3$  независимо представляет собой связь, O,  $\text{NR}^a$ , S, SO или  $\text{SO}_2$ ;

кольцо B представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T представляет собой  $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$  или  $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ;

p равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1, 2 или 3;

z равен 0, 1, 2 или 3;

и где указанная алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , галогена, циано, оксо,  $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилOH,  $-\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из  $\text{V}^2$ ,  $\text{L}^3$ , кольца B и T содержит атом азота;

$\text{R}^1$  выбран из H,  $-\text{C}_{1-6}$  алкиларила, гетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероарила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкилгетероциклила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила;

где каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из  $-\text{OR}^a$ , оксо,  $-\text{CN}$ , галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  цианоалкила,  $-\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-3}$  алкил $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил  $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$  и  $-\text{C}_{1-6}$  алкил $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ;

R<sup>2</sup> выбран из -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>3-6</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила, -C<sub>2-6</sub> алкил-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup> и -C<sub>2-6</sub> алкенилC(O)OR<sup>a</sup>;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OR<sup>a</sup>, -CN, галогена, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> объединены с образованием гетероциклила, необязательно содержащего 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>2-6</sub> алкенила, -C<sub>2-6</sub> алкинила, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> цианоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкилOR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> галогеналкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, галоген, -C<sub>1-6</sub> алкил, -OH, -OCH<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, галоген, -C<sub>1-6</sub> алкил, -OH, -OCH<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>a</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>b</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>c</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>d</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкила и -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила;

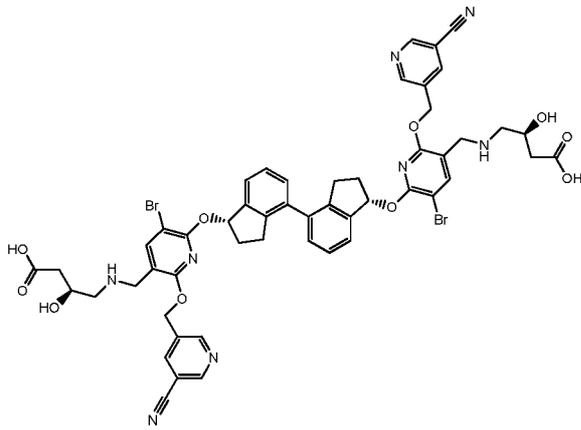
или где любые два R<sup>c</sup>, любые два R<sup>d</sup> или любой R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> необязательно объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца;

R<sup>e</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -OC<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -OC<sub>3-8</sub> циклоалкила, -Оарила, -Огетероарила, -Огетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкилSO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

R<sup>f</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила; и

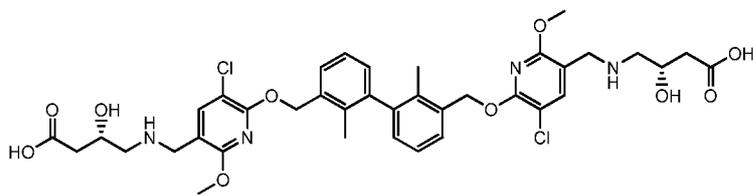
R<sup>g</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -C<sub>3-8</sub> циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C<sub>1-3</sub> алкилC<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub> алкиларила, -C<sub>1-6</sub> алкилгетероарила и -C<sub>1-6</sub> алкилгетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль.



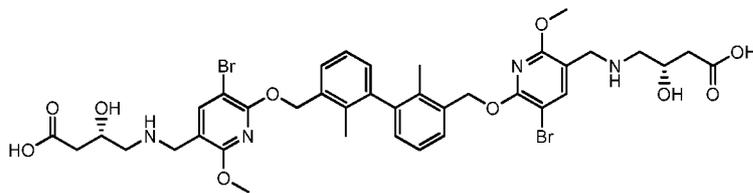
или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Соединение



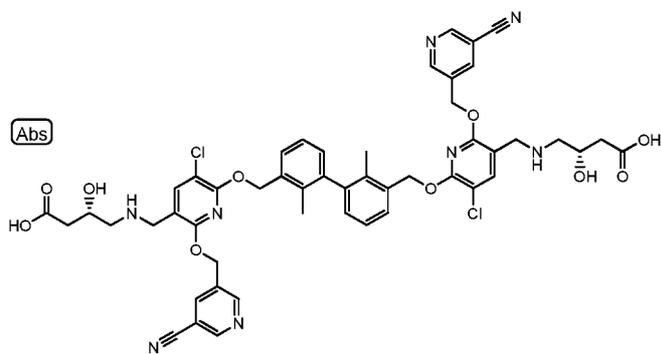
или его фармацевтически приемлемая соль.

51. Соединение



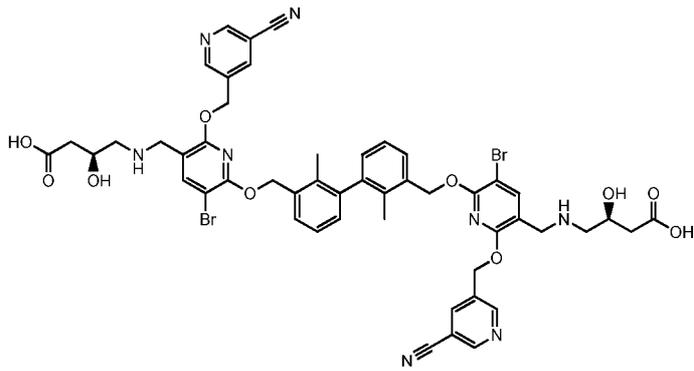
или его фармацевтически приемлемая соль.

52. Соединение



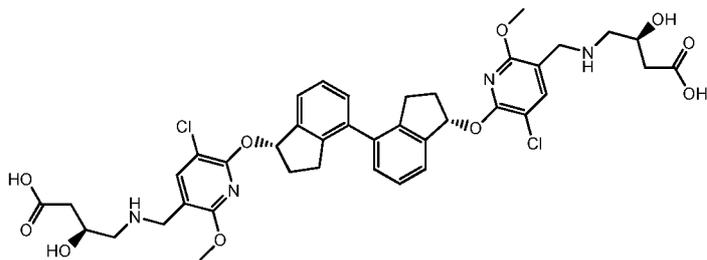
или его фармацевтически приемлемая соль.

53. Соединение



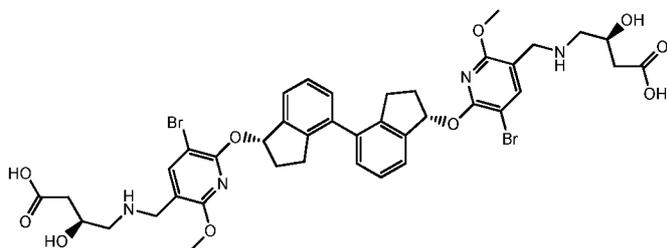
или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Соединение



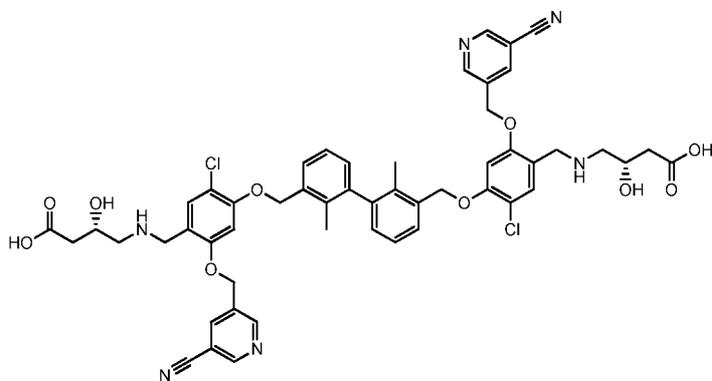
или его фармацевтически приемлемая соль.

55. Соединение



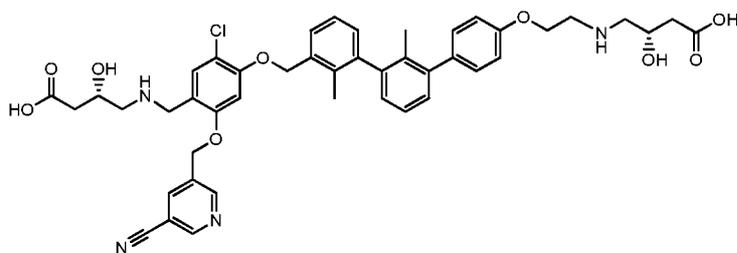
или его фармацевтически приемлемая соль.

56. Соединение



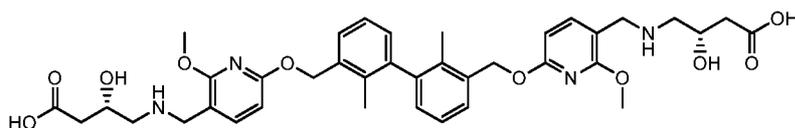
или его фармацевтически приемлемая соль.

57. Соединение



или его фармацевтически приемлемая соль.

58. Соединение



или его фармацевтически приемлемая соль.

59. Способ ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение соединения по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его таутомера пациенту, нуждающемуся в этом.

60. Способ лечения ракового заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его таутомера пациенту, нуждающемуся в этом.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, печеночноклеточный рак, рак легкого, рак яичников, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак мозга, рак кости, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого или рак толстой кишки.

62. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой острый лимфолейкоз (ALL), острый миелолейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелолейкоз (CML), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому из клеток мантии (MCL), фолликулярную лимфому, болезнь Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому и диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

63. Способ по п. 59 или 60, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента или вида терапии, выбранного из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, ипилимумаба, химиотерапии, радиационной терапии и терапии путем резекции пациенту, нуждающемуся в этом.

64. Способ по п. 59 или 60, отличающийся тем, что указанный дополнительный противораковый агент или вид терапии представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, и ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб или ипилимумаб.
65. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
66. Фармацевтическая композиция по п. 65, дополнительно включающая по меньшей мере один дополнительный противораковый агент или вид терапии, выбранный из ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба или ипилимумаба, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
67. Фармацевтическая композиция по п. 65, отличающаяся тем, что указанный дополнительный противораковый агент представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, артезолизумаб или ипилимумаб.
68. Соединение по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его таутомер для применения в терапии.
69. Соединение по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его таутомер для применения в получении лекарственного средства для лечения рака.
70. Соединение по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его таутомер, и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент, выбранный из ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба и ипилимумаба, для применения в получении лекарственного средства для лечения рака.
71. Набор для лечения или предотвращения рака или заболевания или состояния, которое поддается лечению путем ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1 у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный набор включает:
- a) соединение по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его таутомер;
  - b) моноклональное антитело - ингибитор контрольных точек или его антиген-связывающий фрагмент; и необязательно
  - c) этикетку или инструкции по применению.
72. Набор для лечения или предотвращения рака или заболевания или состояния, которое поддается лечению путем ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1 у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный набор включает:

- a) соединение по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его таутомер;
- b) моноклональное антитело - ингибитор контрольных точек или его антиген-связывающий фрагмент; и необязательно
- c) дополнительный терапевтический агент; и необязательно
- d) этикетку или инструкции по применению.

73. Набор для лечения или предотвращения рака или заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный набор включает:

- a) соединение по любому из п.п. 1-58 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его таутомер;
- b) антитело против MMP9 или его антиген-связывающий фрагмент; и необязательно
- c) дополнительный терапевтический агент; и необязательно
- d) этикетку или инструкции по применению.