

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090255** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.31

(22) Дата подачи заявки
2017.02.14

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) 6,7-ДИГИДРО-5Н-БЕНЗО[7]АННУЛЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(31) 16305174.1

(32) 2016.02.15

(33) EP

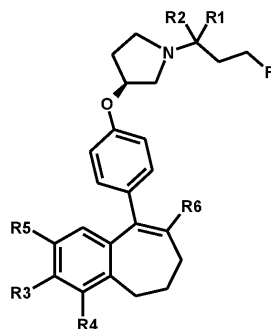
(62) 201891841; 2017.02.14

(71) Заявитель:
САНОФИ (FR)

(72) Изобретатель:
**Буабула Монсиф (US), Брелло Морис,
Серталь Виктор, Эль-Амад Юссеф,
Филош-Ромме Брюно, Алле Франк,
Маккорт Гари, Шино Лоран, Табар
Мишель, Террье Коринн, Томсон
Фабьенн (FR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I),

где R1 и R2 представляют собой атомы водорода или дейтерия; R3 представляет собой атом водорода или -COOH-, -OH- или OPO(OH)₂-группу; R4 представляет собой атом водорода или атом фтора; R5 представляет собой атом водорода или -OH-группу; где по меньшей мере один из R3 или R5 является отличным от атома водорода; при этом если R3 представляет собой -COOH-, -OH- или -OPO(OH)₂-группу, то R5 представляет собой атом водорода; если R5 представляет собой -OH-группу, то R3 и R4 представляют собой атомы водорода; и R6 выбран из необязательно замещенной фенильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы. Настоящее изобретение также относится к получению и вариантам терапевтического применения соединений формулы (I) в качестве ингибиторов и средств разрушения эстрогеновых рецепторов, применимых, в частности, в лечении рака.

A2

202090255

202090255

A2

**6,7-ДИГИДРО-5Н-БЕНЗО[7]АННУЛЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

Настоящее изобретение относится к новым замещенным 6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннуленовым соединениям, способам их получения, а также вариантам их терапевтического применения, в частности, в качестве противораковых средств посредством селективного антагонизма и разрушения эстрогеновых рецепторов.

Эстрогеновые рецепторы (ER) принадлежат к суперсемейству стероидных/ядерных рецепторов, участвующих в регуляции экспрессии генов эукариот, пролиферации клеток и дифференцировке в тканях-мишенях. ER находятся в двух формах: эстрогеновый рецептор альфа ($ER\alpha$) и эстрогеновый рецептор бета ($ER\beta$), кодируемые соответственно генами ESR1 и ESR2. $ER\alpha$ и $ER\beta$ представляют собой лиганд-активируемые факторы транскрипции, которые активируются с помощью гормона эстрогена (наиболее эффективным эстрогеном, вырабатываемым в организме, является 17β -эстрадиол). В отсутствие гормона ER главным образом располагаются в цитозоле клетки. Когда гормон эстроген связывается с ER, ER мигрируют из цитозоля к ядру клетки, образуют димеры и затем связываются со специфическими геномными последовательностями, называемыми элементами отклика эстрогена (ERE). Комплекс ДНК/ER взаимодействует с корегуляторами с модулированием транскрипции генов-мишеней.

$ER\alpha$ главным образом экспрессируется в тканях органов репродуктивной системы, таких как ткань матки, яичника, молочной железы, костная ткань и белая жировая ткань. Аномальная передача сигнала $ER\alpha$ приводит к развитию ряда заболеваний, таких как формы рака, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, воспалительные заболевания и остеопороз.

$ER\alpha$ экспрессируется не более чем в 10% нормального эпителия молочной железы, но примерно в 50-80% опухолей молочной железы. Такие опухоли молочной железы с высоким уровнем $ER\alpha$ классифицируются как $ER\alpha$ -положительные опухоли молочной железы.

Этиологическая роль эстрогена при раке молочной железы хорошо известна, и модулирование передачи сигнала ER α остается главным направлением лечения рака молочной железы для большинства ER α -положительных опухолей молочной железы. В настоящее время существует несколько стратегий ингибирования действия эстрогена при раке молочной железы, включающих: 1- блокирование синтеза эстрогена с помощью ингибиторов ароматазы, которые применяются для лечения пациентов с ER α -положительным раком молочной железы на ранней и поздней стадиях; 2- антагонистическое воздействие лигандов эстрогена в отношении связывания ER α с помощью тамоксифена, который применяется для лечения пациентов с ER α -положительным раком молочной железы как в пред-, так и в постменопаузный период; 3- антагонистическое воздействие и понижающая регуляция уровней ER α с помощью фулвестранта, который применяется для лечения пациентов с раком молочной железы, прогрессирующим, несмотря на воздействие эндокринных терапевтических средств, таких как тамоксифен или ингибиторы ароматазы.

Хотя такие эндокринные терапевтические средства в значительной степени способствовали снижению развития рака молочной железы, у приблизительно более чем одной трети пациентов с ER α -положительным диагнозом наблюдалась резистентность *de novo* или развившаяся со временем резистентность к таким существующим средствам терапии. Описано несколько механизмов для объяснения резистентности к таким гормональным терапевтическим средствам. Например, гиперчувствительность ER α к низкому уровню эстрогена при лечении с помощью ингибиторов ароматазы, переключение эффектов тамоксифена от антагонистических до агонистических эффектов при способах лечения с использованием тамоксифена или множественных путях передачи сигнала рецепторов факторов роста. Затем приобретенные мутации в ER α , возникающие после начала применения гормональных средств терапии, могут играть некоторую роль в неудачном исходе лечения и прогрессировании рака. Определенные

мутации в $ER\alpha$, в частности, идентифицированные в лигандсвязывающем домене (LBD), обеспечивают в результате способность к связыванию с ДНК при отсутствии лиганда и придают гормональную независимость клеткам, несущим такие мутантные рецепторы.

Большинство идентифицированных механизмов резистентности к эндокринным средствам терапии связано с $ER\alpha$ -зависимой активностью. Одной из новых стратегий противодействия такой резистентности является блокирование сигнального пути $ER\alpha$ посредством удаления $ER\alpha$ из опухолевых клеток с использованием селективных средств разрушения эстрогеновых рецепторов (SERD). Данные клинических и доклинических исследований показали, что значительное количество путей резистентности можно обойти путем применения SERD.

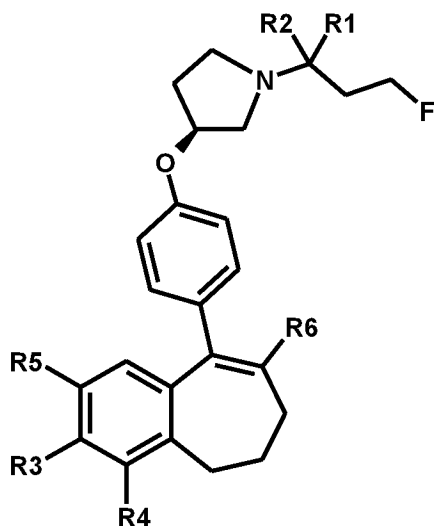
Все еще существует потребность в обеспечении SERD с хорошей эффективностью разрушения.

G.M. Anstead et al. описали 2,3-диарилиндены и 2,3-диарилинденоны в качестве средств связывания эстрогеновых рецепторов (Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 7, p. 1316-1326).

R. McCague et al. описали аналоги (Z)- и (E)-4-гидрокситамоксифена и тестировали их аффинности связывания с эстрогеновыми рецепторами (Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 31, No. 7, p. 1285-1290).

Целью настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, способных оказывать селективное антагонистическое и разрушительное воздействие в отношении эстрогеновых рецепторов (соединений SERD), для применения в лечении рака.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I),

где:

- R1 и R2 представляют собой независимо атом водорода или атом дейтерия;

- R3 представляет собой атом водорода, -COOH-группу, -ОН-группу или -ОРО(ОН)2-группу;

- R4 представляет собой атом водорода или атом фтора;

- R5 представляет собой атом водорода или -ОН-группу;

- где:

по меньшей мере один из R3 или R5 является отличным от атома водорода;

если R3 представляет собой -COOH-группу, -ОН-группу или -ОРО(ОН)2-группу, то R5 представляет собой атом водорода;

если R5 представляет собой -ОН-группу, то R3 и R4 представляют собой атомы водорода;

- R6 выбран из:

фенильной группы или гетероарильной группы, содержащей от 3 до 9 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, при этом указанные фенильная и гетероарильная группы являются незамещенными или замещенными 1-3 заместителями, независимо выбранными из:

(C1-C6)-алкильной группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; атома галогена; -ОН-группы; (C1-C6)-алкоксигруппы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами

фтора; цианогруппы; серосодержащей группы, замещенной 5 атомами фтора или (C1-C6)-алкильными группами, замещенными двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; сульфонил-(C1-C6)-алкильной группы, где указанная (C1-C6)-алкильная группа является незамещенной или замещенной двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; силановой группы, замещенной 3 (C1-C6)-алкильными группами; аминогруппы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C6)-алкильными группами; амидной группы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C6)-алкильными группами; гетероциклоалкильной группы, насыщенной или частично насыщенной, содержащей от 3 до 5 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы; или гетероарильной группы, содержащей от 2 до 4 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, и при этом она является незамещенной или замещенной оксогруппой;

циклоалкильной группы или гетероциклоалкильной группы, содержащей от 4 до 9 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, при этом указанные циклоалкильные или гетероциклоалкильные группы являются насыщенными или частично насыщенными и являются незамещенными или замещенными 1-4 заместителями, независимо выбранными из:

атома фтора; -ОН-группы; (C1-C6)-алкильной группы; -COOR⁷-группы, где R⁷ представляет собой (C1-C6)-алкильную группу; или оксогруппы.

Соединения формулы (I) содержат один или несколько асимметричных атомов углерода, более конкретно один асимметричный атом углерода при пирролидинильной группе. Следовательно, они могут существовать в форме энантиомеров. Эти энантиомеры составляют часть настоящего изобретения. В частности, углерод 3 пирролидинильной группы, связанный с атомом кислорода формулы (I), может находиться в абсолютной конфигурации (R) или (S). Углерод 3 пирролидинильной группы преимущественно находится в абсолютной конфигурации (S).

Соединения формулы (I) могут присутствовать также в виде таутомерных форм и являются частью настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) могут существовать в форме оснований, кислот, цвиттер-иона или солей присоединения кислот или оснований. Такие соли присоединения, основания, кислоты и цвиттер-ион составляют часть настоящего изобретения. Следовательно, настоящее изобретение относится, *inter alia*, к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям.

Эти соли можно получать с использованием фармацевтически приемлемых кислот или оснований, хотя соли других кислот или оснований, которые применимы, например, для очистки или выделения соединений формулы (I), также составляют часть изобретения.

В контексте настоящего изобретения термины, указанные ниже, имеют следующие определения, если в настоящем описании не указано иное:

- атом галогена: атом фтора, хлора, брома или йода;
- оксо: группа " $=O$ ";
- цианогруппа: группа " $-C\equiv N$ ";
- аминогруппа: атом азота, незамещенный или замещенный одной или несколькими (C1-C6)-алкильными группами;
- амидная группа: $-C(O)NH_2$ -группа, где атом азота может быть незамещенным или замещенным одной или несколькими (C1-C6)-алкильными группами;
- силановая группа: атом кремния, замещенный 3 (C1-C6)-алкильными группами;
- алкильная группа: линейная или разветвленная насыщенная алифатическая углеводородная группа, содержащая, если не указано иное, от 1 до 6 атомов углерода (обозначена "(C1-C6)-алкил"). В качестве примеров могут быть упомянуты без ограничения метильная, этильная, пропильная, н-пропильная, изопропильная, бутильная, изобутильная, втор-бутильная, трет-бутильная, пентильная, изопентильная, гексильная и изогексильная группы и т. п.;
- алкоксигруппа: $-O$ -алкильная группа, где алкильная группа

определена ранее. В качестве примеров могут быть упомянуты без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, линейные, вторичные или третичные бутокси-, изобутокси-, пентокси- или гексоксигруппы и т. п.;

- циклоалкильная группа: циклическая алкильная группа, содержащая, если не указано иное, от 3 до 6 атомов углерода, насыщенных или частично ненасыщенных и незамещенных или замещенных. В качестве примеров могут быть упомянуты без ограничения циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная, циклогексильная, циклогексеновая группы и т. п.;

- гетероциклоалкильная группа: циклическая алкильная группа, содержащая, если не указано иное, от 3 до 6 атомов углерода и содержащая 1 или 2 гетероатома, таких как кислород, азот или сера. Такой атом азота может быть замещен атомом кислорода с целью образования связи $-N-O$. Такая связь $-N-O$ может находиться в форме N-оксида ($-N^+-O^-$). Такая гетероциклоалкильная группа может быть насыщенной или частично насыщенной и незамещенной или замещенной, и может быть моноциклической или бициклической.

В качестве примеров моноциклических гетероциклоалкильных групп могут быть упомянуты без ограничения тетрагидропиридинильная, дигидропиридинильная, дигидропирановая, тетрагидропирановая группы и т. п.

Бициклическая гетероциклоалкильная группа означает фенильную группу, конденсированную с моноциклической гетероциклоалкильной группой, как определено выше. В качестве примеров бициклических гетероциклоалкильных групп могут быть упомянуты без ограничения тетрагидрохинолинильная, индолинильная, бензодиоксилильная, дигидробензодиоксинильная, дигидробензоксазинильная, бензофуранильная группы, при этом все они необязательно замещены, как указано выше, и т. п.

- Гетероарильная группа: циклическая ароматическая группа, содержащая от 4 до 9 атомов углерода и содержащая от 1 до 3 гетероатомов, таких как азот, кислород или сера. Такой атом азота может быть замещен атомом кислорода с целью образования связи $-N-O$. Такая связь $-N-O$ может находиться в форме N-оксида

(-N+-O-). Указанная гетероарильная группа может быть моноциклической или бициклической. В качестве примеров гетероарильных групп могут быть упомянуты без ограничения изоксазольная, пиридиновая, пиримидиновая, бензотриазольная, бензоксазольная, пирроло[2,3-b]пиридиновая, бензимидазольная, бензоксадиазольная, бензотиазольная, бензотиадиазольная, бензофурановая, индольная, хинолильная, индазольная, бензизоксазольная, бензизотиазольная группы и т. п.;

- Цвиттер-ион: в целом нейтральная молекула с положительным и отрицательным электрическим зарядом и содержащая кислотную группу и основную группу. В качестве примеров могут быть упомянуты без ограничения соединения согласно настоящему изобретению, содержащие R3, который представляет собой -COOH-группу или -OPO(OH)2-группу.

В одном варианте осуществления в соединениях формулы (I) R1 и R2 представляют собой атомы водорода.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R1 и R2 представляют собой атомы дейтерия.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R3 представляет собой атом водорода.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R3 представляет собой -COOH-группу.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R3 представляет собой -OH-группу.

В другом варианте осуществления в соединении формулы (I) R3 представляет собой -COOH-группу или -OH-группу.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R3 представляет собой -OPO(OH)2-группу.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R4 представляет собой атом водорода.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R4 представляет собой атом фтора.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R5 представляет собой атом водорода.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R5 представляет собой -OH-группу.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из фенильной группы, незамещенной или замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из (C1-C6)-алкильной группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; атома галогена; -ОН-группы; (C1-C6)-алкоксигруппы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; цианогруппы; серосодержащей группы, замещенной 5 атомами фтора или (C1-C6)-алкильными группами, замещенными двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; сульфонил-(C1-C6)-алкильной группы, где указанная (C1-C6)-алкильная группа является незамещенной или замещенной двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; силановой группы, замещенной 3 (C1-C6)-алкильными группами; аминогруппы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C6)-алкильными группами; амидной группы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C6)-алкильными группами; гетероциклоалкильной группы, насыщенной или частично насыщенной, содержащей от 3 до 5 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы; или гетероарильной группы, содержащей от 2 до 4 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, и при этом она является незамещенной или замещенной оксогруппой.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из фенильной группы, незамещенной или замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из: (C1-C6)-алкильной группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; атома галогена; -ОН-группы; (C1-C6)-алкоксигруппы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; цианогруппы; серосодержащей группы, замещенной 5 атомами фтора или (C1-C6)-алкильными группами, замещенными двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; сульфонил-(C1-C6)-алкильной группы, где указанная (C1-C6)-алкильная группа является незамещенной или замещенной двумя или более (например, 2 или 3)

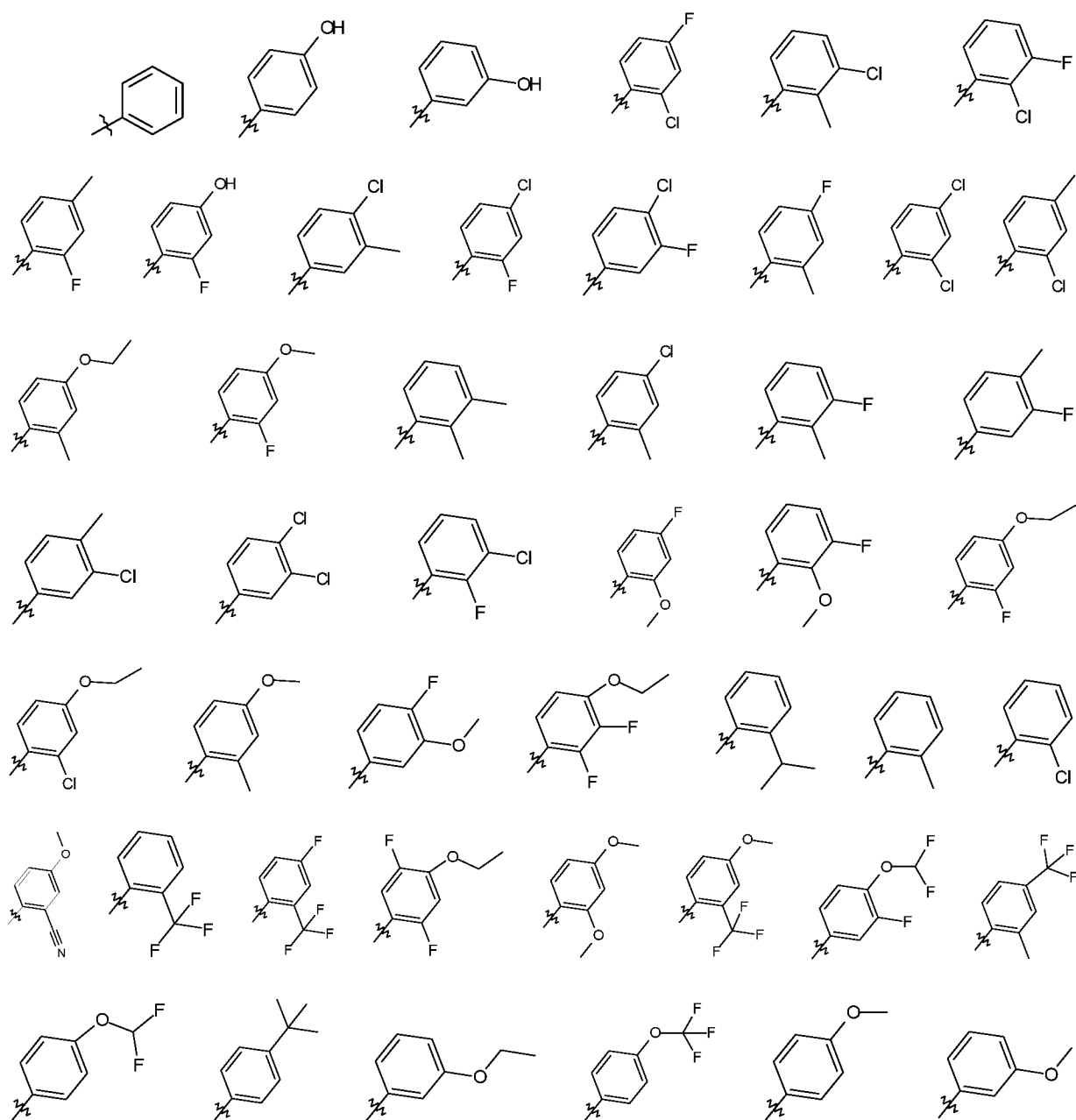
атомами фтора; силановой группы, замещенной 3 (C1-C6)-алкильными группами; амидной группы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C6)-алкильными группами; гетероциклоалкильной группы, насыщенной или частично насыщенной, содержащей от 3 до 5 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, или гетероарильной группы, содержащей от 2 до 4 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, и при этом она является незамещенной или замещенной оксогруппой.

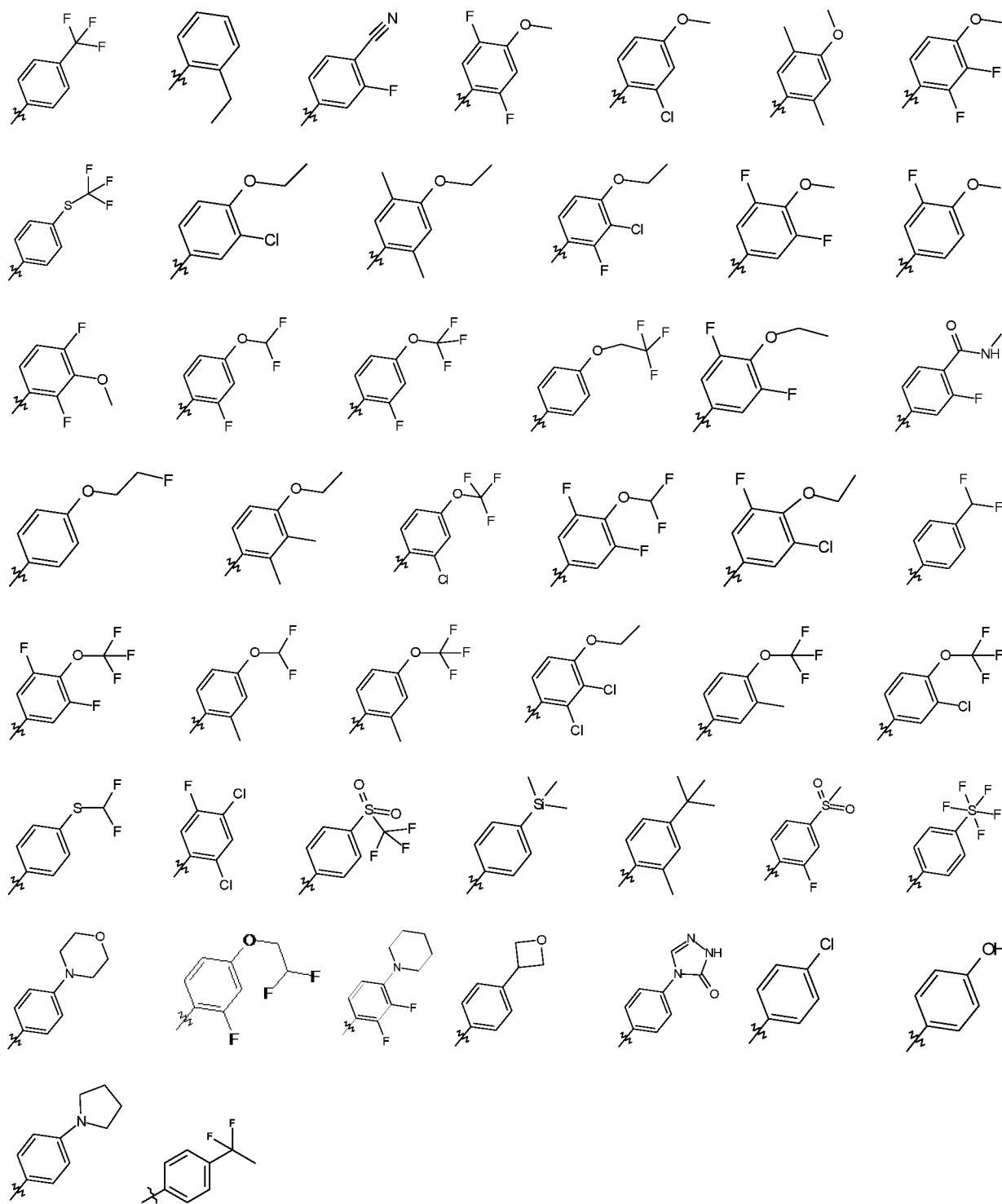
В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из фенильной группы, незамещенной или замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из (C1-C3)-алкильной группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; атома галогена; -ОН-группы; (C1-C3)-алкоксигруппы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; цианогруппы; серосодержащей группы, замещенной 5 атомами фтора или (C1-C3)-алкильными группами, замещенными двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; сульфонил-(C1-C3)-алкильной группы, где указанная (C1-C3)-алкильная группа является незамещенной или замещенной двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; силановой группы, замещенной 3 (C1-C3)-алкильными группами; амидной группы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C3)-алкильными группами; гетероциклоалкильной группы, насыщенной или частично насыщенной, содержащей от 3 до 5 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, или гетероарильной группы, содержащей от 2 до 4 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, и при этом она является незамещенной или замещенной оксогруппой.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из фенильной группы, незамещенной или замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из: метильной группы; этильной группы; изопропильной группы; трет-бутильной группы; -

CHF2-группы; -CF3-группы; -CF2CH3-группы; атома хлора; атома фтора; -ОН-группы; -OCH3 группы; -OCH2CH3-группы; -OCH2CH2F-группы; -OCHF2-группы; -OCH2CHF2-группы; -OCF3-группы; -OCH2CF3-группы; цианогруппы; -SCHF2-группы; -SCF3-группы; -SF5-группы; -SO2CH3-группы; -SO2CF3-группы; -Si (CH3) 3-группы; оксетановой группы; пиперидиновой группы; морфолиновой группы; пирролидиновой группы или триазолоновой группы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из незамещенной или замещенной фенильной группы, выбранной из следующего списка:





В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из гетероарильной группы, содержащей от 3 до 9 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, при этом указанная гетероарильная группа является незамещенной или замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из (C1-C6)-алкильной группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; атома галогена; -ОН-

группы; N-оксида ($-N^{+}-O^{-}$), (C1-C6)-алкоксигруппы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; цианогруппы; серосодержащей группы, замещенной 5 атомами фтора или (C1-C6)-алкильными группами, замещенными двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; сульфонил-(C1-C6)-алкильной группы, где указанная (C1-C6)-алкильная группа является незамещенной или замещенной двумя или более (например, 2 или 3) атомами фтора; силановой группы, замещенной 3 (C1-C6)-алкильными группами; аминогруппы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C6)-алкильными группами; амидной группы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C6)-алкильными группами; гетероциклоалкильной группы, насыщенной или частично насыщенной, содержащей от 3 до 5 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы; или гетероарильной группы, содержащей от 2 до 4 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, и при этом она является незамещенной или замещенной оксогруппой.

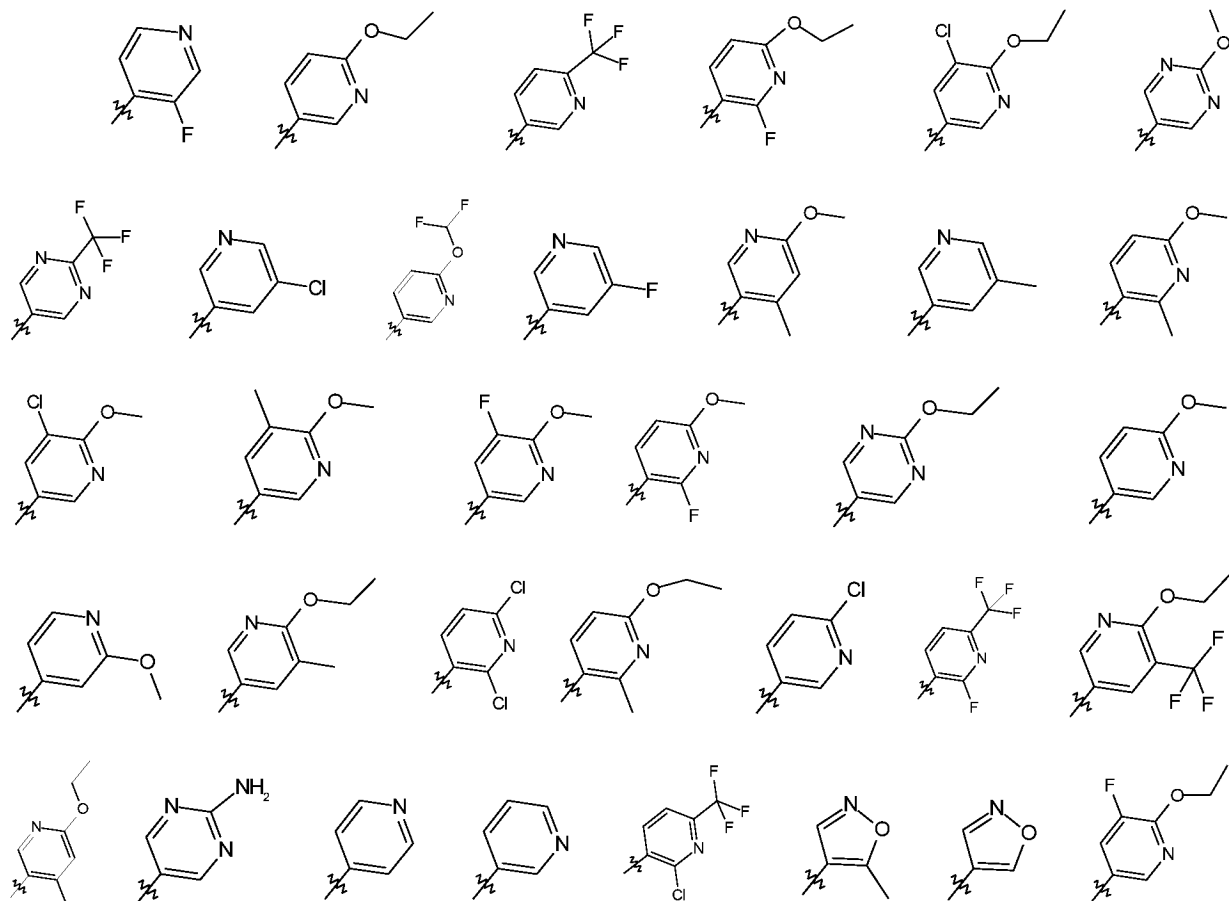
В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R₆ выбран из гетероарильной группы, содержащей от 3 до 9 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, при этом указанная гетероарильная группа является незамещенной или замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из (C1-C6)-алкильной группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; атома галогена; -ОН-группы; (C1-C6)-алкоксигруппы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора, или аминогруппы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C6)-алкильными группами.

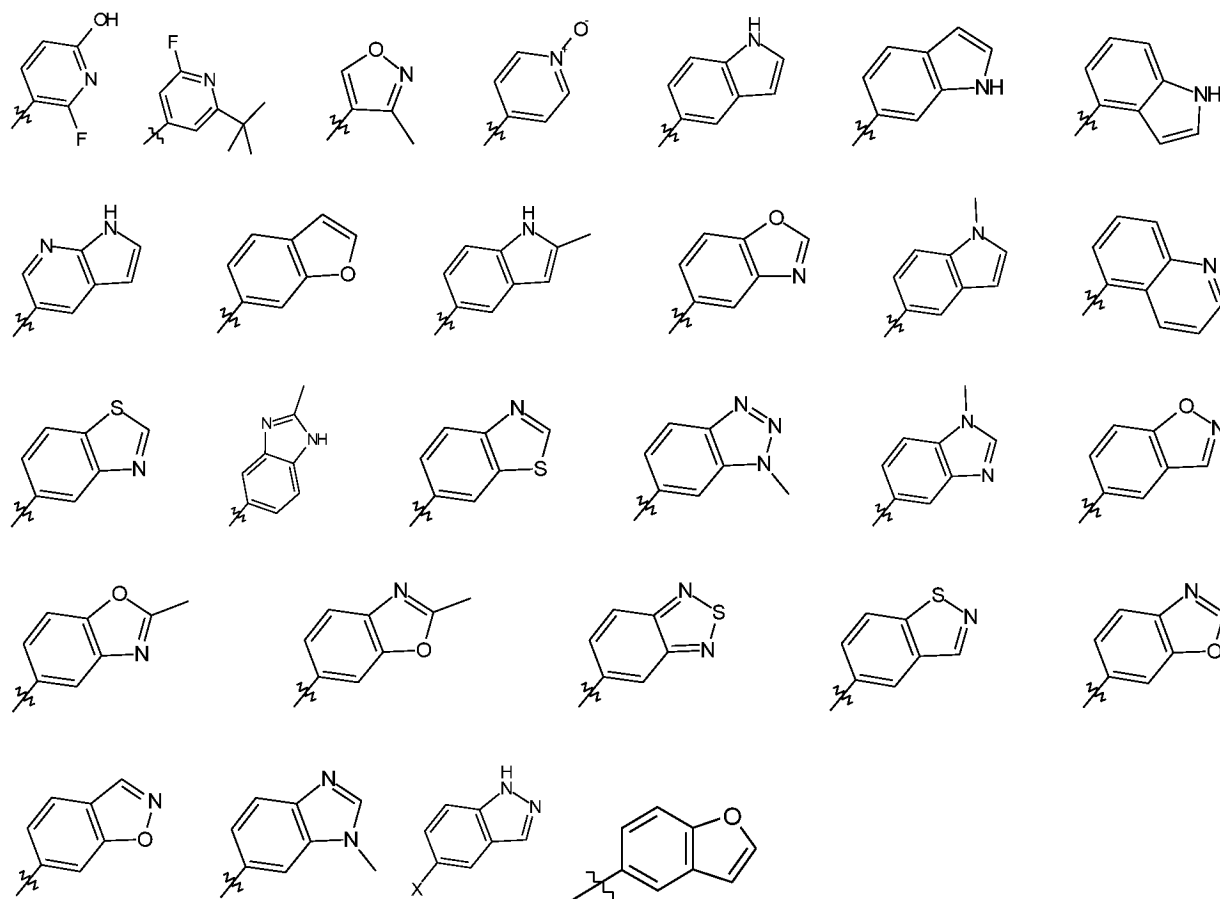
В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R₆ выбран из гетероарильной группы, содержащей от 3 до 9 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, при этом указанная гетероарильная группа является незамещенной или замещенной 1-3

заместителями, независимо выбранными из (C1-C3)-алкильной группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора; атома галогена; -ОН-группы; (C1-C3)-алкоксигруппы, незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) атомами фтора, или аминогруппы, незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1 или 2) (C1-C3)-алкильными группами.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R₆ выбран из гетероарильной группы, содержащей от 3 до 9 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, при этом указанная гетероарильная группа является незамещенной или замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из: метильной группы; -CF₃-группы; атома хлора; атома фтора; -ОН-группы; -OCH₃-группы; -OCH₂CH₃-группы; -OCHF₂-группы или -NH₂-группы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R₆ выбран из незамещенной или замещенной гетероарильной группы, выбранной из следующего списка:





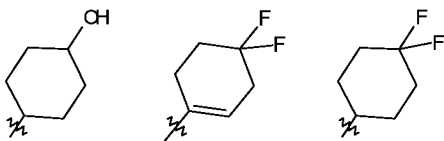
В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из (C1-C6)-циклоалкильной группы, насыщенной или частично насыщенной и незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из атома фтора; -ОН-группы; (C1-C6)-алкильной группы; -COOR7-группы, где R7 представляет собой (C1-C6)-алкильную группу; или оксогруппы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из (C1-C6)-циклоалкильной группы, насыщенной или частично насыщенной и незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из: атома фтора; -ОН-группы; (C1-C3)-алкильной группы; -COOR7-группы, где R7 представляет собой (C1-C3)-алкильную группу; или оксогруппы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из (C1-C6)-циклоалкильной группы, насыщенной или частично насыщенной, незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из атома фтора или -ОН-группы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I)

R6 выбран из замещенной (C1-C6)-циклоалкильной группы, выбранной из следующего списка:



В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из гетероциклоалкильной группы, содержащей от 4 до 9 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, при этом указанная гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома фтора; -ОН-группы; (C1-C6)-алкильной группы; -COOR7-группы, где R7 представляет собой (C1-C6)-алкильную группу; или оксогруппы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из:

- моноциклической (C1-C6)-гетероциклоалкильной группы, содержащей один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы, при этом указанная моноциклическая гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C1-C6)-алкильной группы или -COOR7-группы, где R7 представляет собой (C1-C6)-алкильную группу, или

- бициклической гетероциклоалкильной группы, содержащей 8-9 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, при этом указанная бициклическая гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома фтора; (C1-C6)-алкильной группы; -COOR7-группы, где R7 представляет собой (C1-C6)-алкильную группу; или оксогруппы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из:

- моноциклической (C1-C6)-гетероциклоалкильной группы, содержащей один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или

серы, при этом указанная моноциклическая гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C1-C3)-алкильной группы или -COOR⁷-группы, где R⁷ представляет собой (C1-C4)-алкильную группу, или

- бициклической гетероциклоалкильной группы, содержащей 8-9 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, при этом указанная бициклическая гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома фтора; (C1-C3)-алкильной группы; -COOR⁷-группы, где R⁷ представляет собой (C1-C4)-алкильную группу; или оксогруппы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R⁶ выбран из:

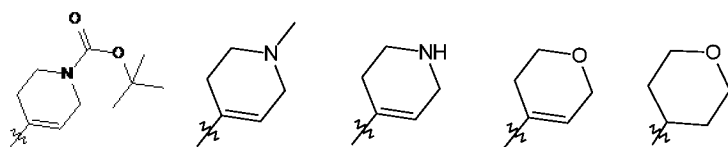
- моноциклической (C1-C6)-гетероциклоалкильной группы, содержащей один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы, при этом указанная моноциклическая гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из: метильной группы или -COO-трет-бутильной группы, или

- бициклической гетероциклоалкильной группы, содержащей 8-9 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, при этом указанная бициклическая гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома фтора; метильной группы; этильной группы; -COO-трет-бутильной группы; или оксогруппы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R⁶ выбран из моноциклической (C1-C6)-гетероциклоалкильной группы, содержащей один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы, при этом указанная моноциклическая (C1-C6)-гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1 или 2

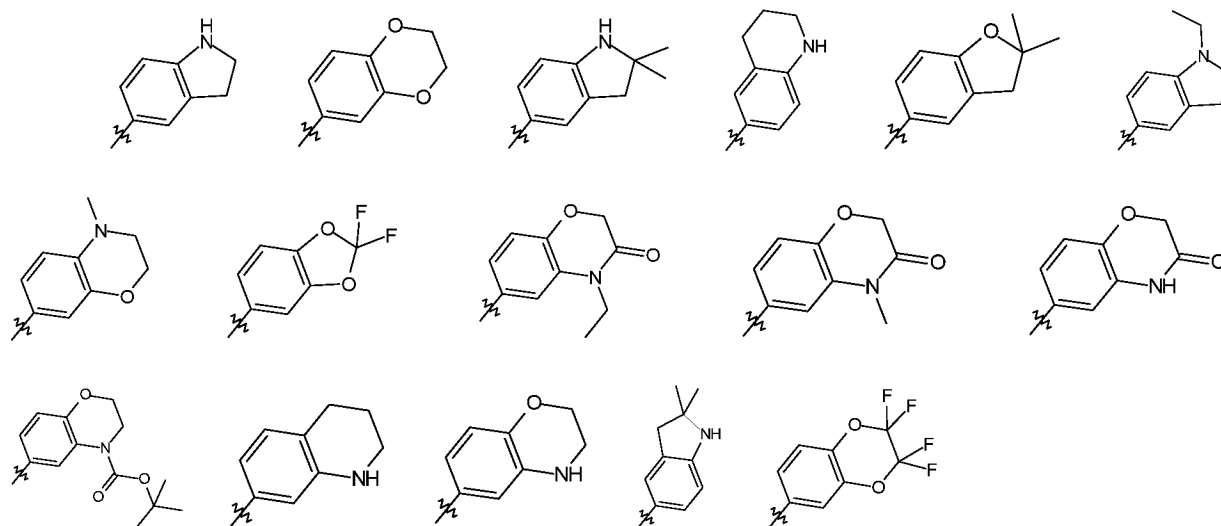
заместителями, независимо выбранными из метильной группы или -COO-трет-бутильной группы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из незамещенной или замещенной моноциклической (C1-C6)-гетероциклоалкильной группы, выбранной из следующего списка:



В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из бициклической гетероциклоалкильной группы, содержащей 8-9 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, при этом указанная бициклическая гетероциклоалкильная группа является насыщенной или частично насыщенной и является незамещенной или замещенной 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома фтора; метильной группы; этильной группы; -COO-трет-бутильной группы или оксогруппы.

В другом варианте осуществления в соединениях формулы (I) R6 выбран из незамещенной или замещенной бициклической гетероциклоалкильной группы, выбранной из следующего списка:



Любая комбинация определенных выше вариантов осуществления в отношении R1, R2, R3, R4, R5 и R6 друг с другом составляет часть настоящего изобретения.

Среди соединений формулы (I), которые являются объектом настоящего изобретения, можно отметить, в частности, следующие

соединения:

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(4-гидроксифенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-3-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(3-гидроксифенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-3-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(1Н-индол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-3-ол;
- 6-(2-хлор-4-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-3-ол;
- 6-(2-хлор-4-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(3-гидроксифенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-(3-хлор-2-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-(2-хлор-3-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-(2-фтор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-(2-фтор-4-гидроксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(4-гидроксифенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(1Н-индол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-(4-хлор-3-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(3-фтор-4-пиридил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 6-(4-хлор-2-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-фтор-2-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2,4-дихлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1Н-индол-6-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1Н-индол-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-индолин-5-ил-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2-хлор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- трет-бутил-4-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1-метил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-этокси-2-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(бензофуран-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-метил-1Н-индол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2,3-диметилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3-фтор-2-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(6-этокси-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3-фтор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(1,1-дидейтерио-3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-фтор-4-метилфенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3-хлор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3,4-дихлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3-хлор-2-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-

фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (3-фтор-2-метоксифенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (4-этоксифенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2-хлор-4-этоксифенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (4-метокси-2-метилфенил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 1-фтор-6- (2-фтор-4-метилфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (4-этоксифенил) -1-фтор-5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2, 4-дихлорфенил) -1-фтор-5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2-фтор-4-метилфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 6- (2, 3-дигидро-1, 4-бензодиоксин-6-ил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (4-фтор-3-метоксифенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2, 4-дихлорфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 6- (4-этоксифенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-

бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (4-хлор-3-фторфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 6- (1, 3-бензоксазол-5-ил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (4-гидроксифенил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (2-изопропилфенил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (о-толил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2-хлорфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 2- [5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -2-гидрокси-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-6-ил] -5-метоксибензонитрил;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- [2 (трифторметил) фенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- [4-фтор-2- (трифторметил) фенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (4-этокси-2, 5-дифторфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (4-метокси-2-метилфенил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид;

- 6- (2, 4-диметоксифенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- [4-метокси-2- (трифторметил) фенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[2-метил-4-(трифторметил) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-[4-(дифторметокси) фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2,2-диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(6-этокси-2-фтор-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-трет-бутилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3-этоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[4-(трифторметокси) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(4-метоксифенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(3-метоксифенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[4-(трифторметил) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-

бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (5-хлор-6-этокси-3-пиридил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2-этилфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (6-этокси-2-фтор-3-пиридил) -1-фтор-5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (2-метоксипиримидин-5-ил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- [2- (трифторметил) пиримидин-5-ил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 2-фтор-4- [5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -2-гидрокси-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-6-ил] бензонитрил;

- 6- (5-хлор-3-пиридил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- [6- (дифторметокси) -3-пиридил] -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2, 5-дифтор-4-метоксифенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2-хлор-4-метоксифенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (5-фтор-3-пиридил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (6-метокси-4-метил-3-пиридил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (4-метокси-2, 5-диметилфенил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-

ол;

- 6-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметилсульфанил)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(3-хлор-4-этоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(5-метил-3-пиридил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(6-метокси-2-метил-3-пиридил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(2,2-диметил-3Н-бензофуран-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(5-хлор-6-метокси-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(4-этокси-2,5-диметилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(6-метокси-5-метил-3-пиридил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(5-фтор-6-метокси-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(3-хлор-4-этокси-2-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(2-фтор-6-метокси-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(1-этилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2-этоксипиримидин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(6-метокси-3-пиридил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-метокси-4-пиридил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(6-этокси-5-метил-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-хлор-3-метилфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-[4-(дифторметокси)-2-фторфенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-

2-ол;

- 6-(2,6-дихлор-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 6-(4-этокси-3,5-дифторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 6-(4-хлор-2-фторфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 6-(2-хлор-3-фторфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[2-метил-4-(трифторметил) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[4-(трифторметил) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 6-(6-этокси-2-метил-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(1-метилиндол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 6-(6-хлор-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 2-фтор-4-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-6-ил]-N-метилбензамид;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[2-фтор-6-(трифторметил)-3-пиридил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 6-[4-(2-фторэтокси)фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-этокси-2,3-диметилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-[6-этокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 4-этил-6-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-6-ил]-1,4-бензоксазин-3-он;
- 6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-[4-(дифторметокси)-3,5-дифторфенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(4-трет-бутилфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(6-этокси-4-метил-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3-хлор-4-этокси-5-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;

- 6-[4-(дифторметил) фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-[4-(дифторметокси) фенил]-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-[3,5-дифтор-4-(трифторметокси) фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-[4-(дифторметокси)-2-метилфенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-6-ил]-4-метил-1,4-бензоксазин-3-он;
- 6-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-6-ил]-4Н-1,4-бензоксазин-3-он;
- 6-(2,3-дихлор-4-этоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[3-метил-4-(трифторметокси) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 6-[3-хлор-4-(трифторметокси) фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(5-хинолил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(4-пиридил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(3-пиридил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7] аннулен-2-ол;

- 6-[2-хлор-6-(трифторметил)-3-пиридил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- трет-бутил-6-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-6-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат;
- 6-[4-(дифторметилсульфанил)фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота;
- 1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметилсульфанил)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- [5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ил]дигидрофосфат;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(5-метилизоксазол-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-[4-(дифторметокси)-2-фторфенил]-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметилсульфонил)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-

фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ола гидрохлорид;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[2-фтор-4-(трифторметокси) фенил]-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-изоксазол-4-ил-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-(6-этокси-5-фтор-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-фтор-5-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-2-гидрокси-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-6-ил] пиридин-2-ол;

- 6-(6-трет-бутил-2-фтор-4-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(4-триметилсилилфенил)-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-(2,2-диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид;

- 6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[4-(трифторметилсульфанил) фенил]-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(3-метилбензотриазол-5-ил)-8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-[2-хлор-4-(трифторметокси) фенил]-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-

(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (4-трет-бутил-2-метилфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2-фтор-4-метилсульфонилфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (3-метилизоксазол-4-ил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- [4- (пентафторсульфанил) фенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (4-морфолинофенил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- [4- (2, 2-дифторэтокси) -2-фторфенил] -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (1-метилбензимидазол-5-ил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (1, 2-бензоксазол-5-ил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (1-оксидопиридин-1-ий-4-ил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (4-пирролидин-1-илфенил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (2-метил-1, 3-бензоксазол-5-ил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6- (2-метил-1, 3-бензоксазол-6-ил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6- (2, 1, 3-бензоксадиазол-5-ил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-[4-(оксетан-3-ил) фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(2,2,3,3-тетрафтор-1,4-бензодиоксин-6-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-[2,3-дифтор-4-(1-пиперидил) фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(1,3-бензоксазол-6-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(1,2-бензоксазол-6-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-[4-(1,1-дифторэтил) фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-тетрагидропиран-4-ил-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(4-гидроксициклогексил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(3-метилбензимидазол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол;
- 4-[4-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-6-ил] фенил]-1Н-1,2,4-триазол-5-он;
- 6-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-

фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-(4, 4-дифторциклогексил) -5-[4-[(3S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-(4-хлорфенил) -5-[4-[(3S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 6-(2-хлорфенил) -5-[4-[(3S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 6-(2, 4-дихлорфенил) -1-фтор-5-[4-[(3S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 6-(4-хлор-2-фторфенил) -1-фтор-5-[4-[(3S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 6-(2-хлор-4-фторфенил) -1-фтор-5-[4-[(3S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-карбоновая кислота;

- 9-(4-{ [(3S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси} фенил) -8-фенил-6, 7-дигидро-5Н-бензо [7] аннулен-3-ол;

- 5-[4-[(3S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6-(1Н-индазол-5-ил) -8, 9-дигидро-7Н-бензо [7] аннулен-2-ол;

- 6-(2-хлор-3-фторфенил) -5-{4-[(S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-илокси] фенил} -8, 9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-карбоновая кислота;

- 5-{4-[(S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-илокси] фенил} -6-фенил-8, 9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-карбоновая кислота;

- 6-бензоксазол-5-ил-5-{4-[(S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-илокси] фенил} -8, 9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-карбоновая кислота и

- 6-[4-(1, 1-дифторэтил) фенил] -5-{4-[(S) -1-(3-фторпропил) пирролидин-3-илокси] фенил} -8, 9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-карбоновая кислота.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение,

выбранное из вышеуказанного списка, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии, в частности, в качестве ингибитора и средства разрушения эстрогеновых рецепторов.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение, выбранное из вышеуказанного списка, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, в частности, рака молочной железы.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту, в частности, человеку, терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из вышеуказанного списка, или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного вещества эффективную дозу соединения, выбранного из вышеуказанного списка, или его фармацевтически приемлемой соли, а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с настоящим изобретением соединения формулы (I) можно получать следующими способами.

Соединения формулы (I) и другие родственные соединения, содержащие различные заместители, синтезируют с использованием методик и материалов, описанных ниже, или иным способом, известным специалисту в данной области. Кроме того, растворители, значения температуры и другие условия реакции, представленные ниже, могут изменяться, как считает целесообразным специалист в данной области.

Общие способы получения соединений согласно настоящему изобретению, приведенные ниже, необязательно модифицируют путем применения подходящих реагентов и условий введения различных фрагментов, находящихся в формуле (I), как описано ниже.

Использовали следующие сокращения и эмпирические формулы.

AcOEt этилацетат

AlCl₃ трихлорид алюминия

Woc трет-бутилоксикарбонил

$\text{P}(\text{Ph})_2-(\text{CH}_2)_3-\text{P}(\text{Ph})_2$ 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ трифенилфосфиноксид
 Cs_2CO_3 карбонат цезия
 CO монооксид углерода
 DCM дихлорметан
 DMF N,N-диметилформамид
 DMSO диметилсульфоксид
 EDCI 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
 Et_3N триэтиламин
 EtOH этанол
 Et_2O диэтиловый эфир
 Hal атом галогена
 HCl хлористый водород
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 K_2CO_3 карбонат калия
 LCMS жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
 LiAlD_4 алюмодейтерид лития
 Лутидин 2,6-диметилпиридин
 MeOH метанол
 MgSO_4 сульфат магния
 NaOH гидроксид натрия
 NaCl хлорид натрия
 NaHCO_3 бикарбонат натрия
 Na_2SO_4 сульфат натрия
 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ дигидрофосфат аммония
 NH_4Cl хлорид аммония
 NH_4OH гидроксид аммония
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ацетат палладия
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]
 дихлорпалладий(II)
 Tf_2O трифторметансульфоновый ангидрид
 THF тетрагидрофуран
 $^\circ\text{C}$ градусы Цельсия
 RT комнатная температура
 мин. минута(ы)

мл миллилитр (ы)

ммоль миллимоль (и)

мкмоль микромоль (и)

мкМ микромолярный

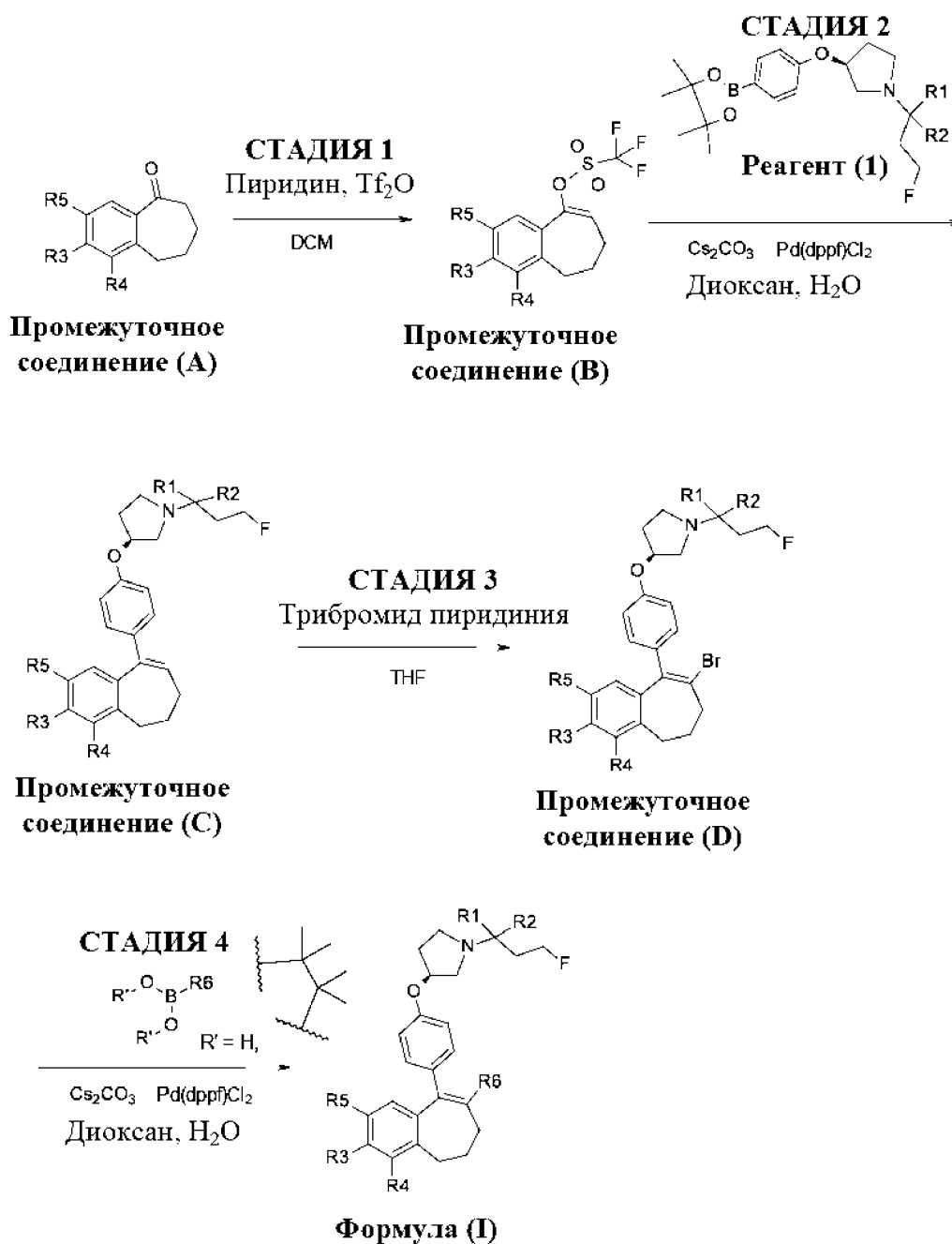
нМ наномолярный

ppm части на миллион

SCX сильная катионообменная смола

НИС колонка со смолой для гидрофобных взаимодействий

СХЕМА 1. Получение соединений формулы (I) –общий способ



Согласно схеме 1, в которой R1, R2, R3, R4, R5 и R6

определены, как описано выше, промежуточное соединение (A), замещенный 5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен, превращают на стадии 1 в соответствующее промежуточное соединение (B), енолтрифлат, путем обработки, например, с помощью трифторметансульфонового ангидрида (Tf_2O) в растворе в дихлорметане (DCM) в присутствии основания, например, пиридина, при комнатной температуре. Это промежуточное соединение (B) подвергают на стадии 2 реакции сочетания Сузуки с реагентом (1), ((S)-1-(3-фторпропил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пирролидином), с использованием, например, комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) с DCM в качестве катализатора в смеси диоксана и воды и в присутствии основания, например, карбоната цезия (Cs_2CO_3), при комнатной температуре или путем нагревания до температуры возврата флегмы. Получение реагента (1) описывается в данном документе на схеме 2.

Полученное промежуточное соединение (C) бромруют на стадии 3 с использованием, например, трибромида пиридиния в DCM или тетрагидрофуране (THF) при комнатной температуре. Это промежуточное соединение (D), представляющее собой бромсодержащее производное, затем подвергают на стадии 4 второй реакции сочетания Сузуки с подходящим бороновым реагентом $\text{R}_6\text{B}(\text{OR}')_2$, где $-\text{B}(\text{OR}')_2$ представляет собой бороновую кислоту или пинаколатный сложный эфир, и R_6 определен выше, с использованием, например, комплекса $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ с DCM в качестве катализатора в смеси диоксана и воды в качестве растворителя и в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , при комнатной температуре или путем нагревания до температуры возврата флегмы.

В описанных выше реакциях может быть необходимо защищать реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксигруппы, амино-, тио- или карбоксильные группы, где эти группы являются необходимыми в конечном продукте, для избежания их нежелательного участия в реакциях. Можно применять традиционные защитные группы в соответствии со стандартной практикой, например, см. T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective

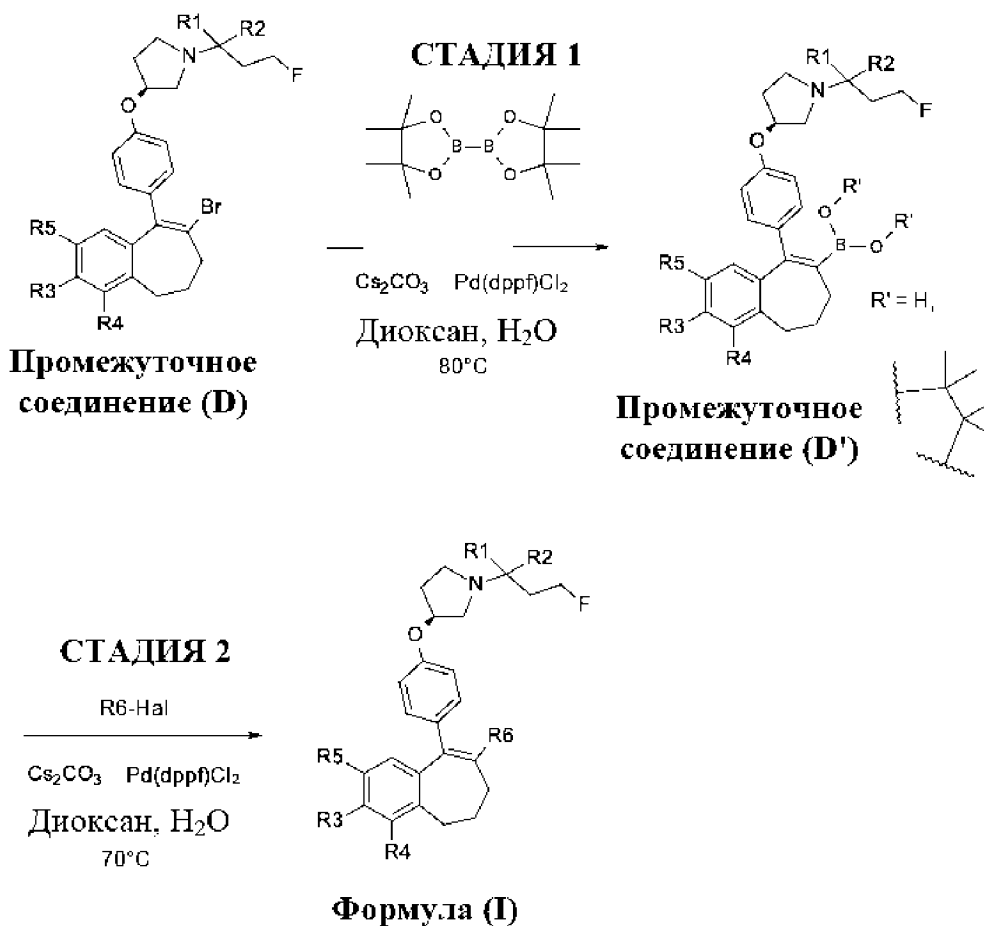
Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 2006.

Если R3 или R5 представляют собой -ОН-группу, то эта -ОН-группа защищена, например, в виде пивалоилового сложного эфира. Снятие защиты можно осуществлять сразу после стадии 3 или после стадии 4 путем обработки раствора пивалоилового сложного эфира в метаноле (MeOH) с помощью 2 н. водного раствора гидроксида натрия (NaOH) при комнатной температуре с последующим подкислением с помощью 2 н. водного раствора хлористого водорода (HCl).

Если R3 представляет собой -COOH-группу, то эта -COOH-группа защищена, например, в виде метилового сложного эфира. Снятие защиты осуществляют сразу после стадии 4 путем обработки раствора метилового сложного эфира в MeOH с помощью 2 н. водного раствора гидроксида натрия (NaOH) при комнатной температуре с последующим подкислением с помощью 2 н. водного раствора HCl.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения может быть преимущественным применение варианта схемы 1, называемого схемой 1a, изображенной ниже, которая состоит в преобразовании промежуточного соединения (D) в боронатное производное, которое участвует в реакции сочетания Сузуки с галогенированным производным R6-Hal, где R6 определен выше, и Hal представляет собой атом галогена, выбранный из атома хлора, брома или йода. Снятие защиты с -ОН-группы или -COOH-группы в R3 или R5 можно осуществлять до или после стадии 1 или стадии 2 схемы 1a, как объяснялось выше.

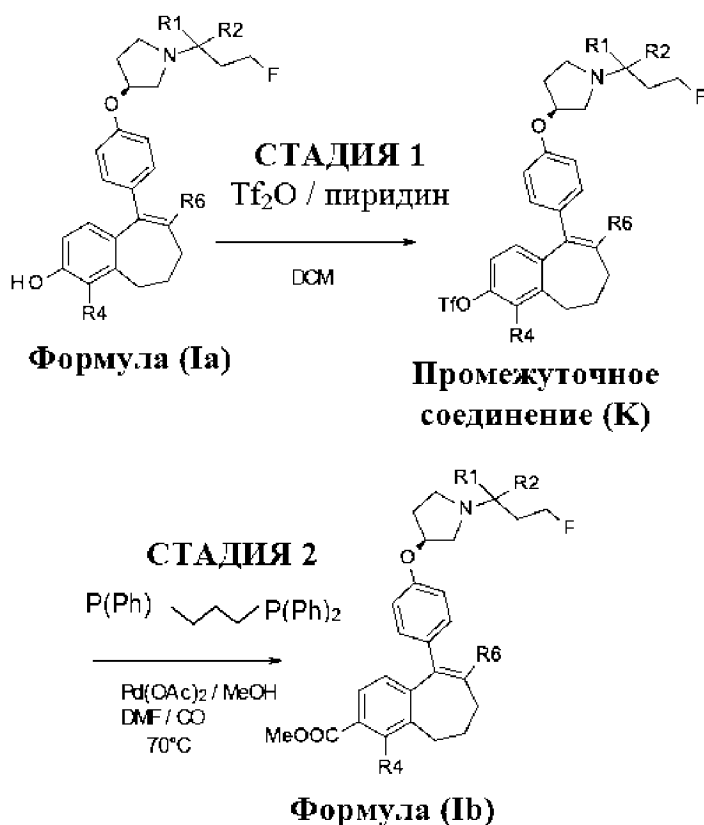
СХЕМА 1a.



Стадия 1 приведенной выше схемы 1a включает осуществление реакции промежуточного соединения (D) с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксабороланом) с использованием, например, комплекса Pd(dppf)Cl_2 с DCM в качестве катализатора в смеси диоксана и воды и в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , при приблизительно 80°C . Полученное промежуточное соединение (D') участвует в стадии 2 приведенной выше схемы 1a в реакции сочетания Сузуки с R6-Hal , где R6 и Hal определены выше, с использованием, например, комплекса Pd(dppf)Cl_2 с DCM в качестве катализатора в смеси диоксана и воды в качестве растворителя и в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , при приблизительно 70°C .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения может быть предпочтительным, если соединения согласно настоящему изобретению являются такими, что R3 представляет собой $-\text{COOH}-$ группу, с применением варианта схемы 1, называемого схемой 1b, изображенной ниже.

СХЕМА 1b. Если R3 представляет собой $-\text{COOH}-$ группу



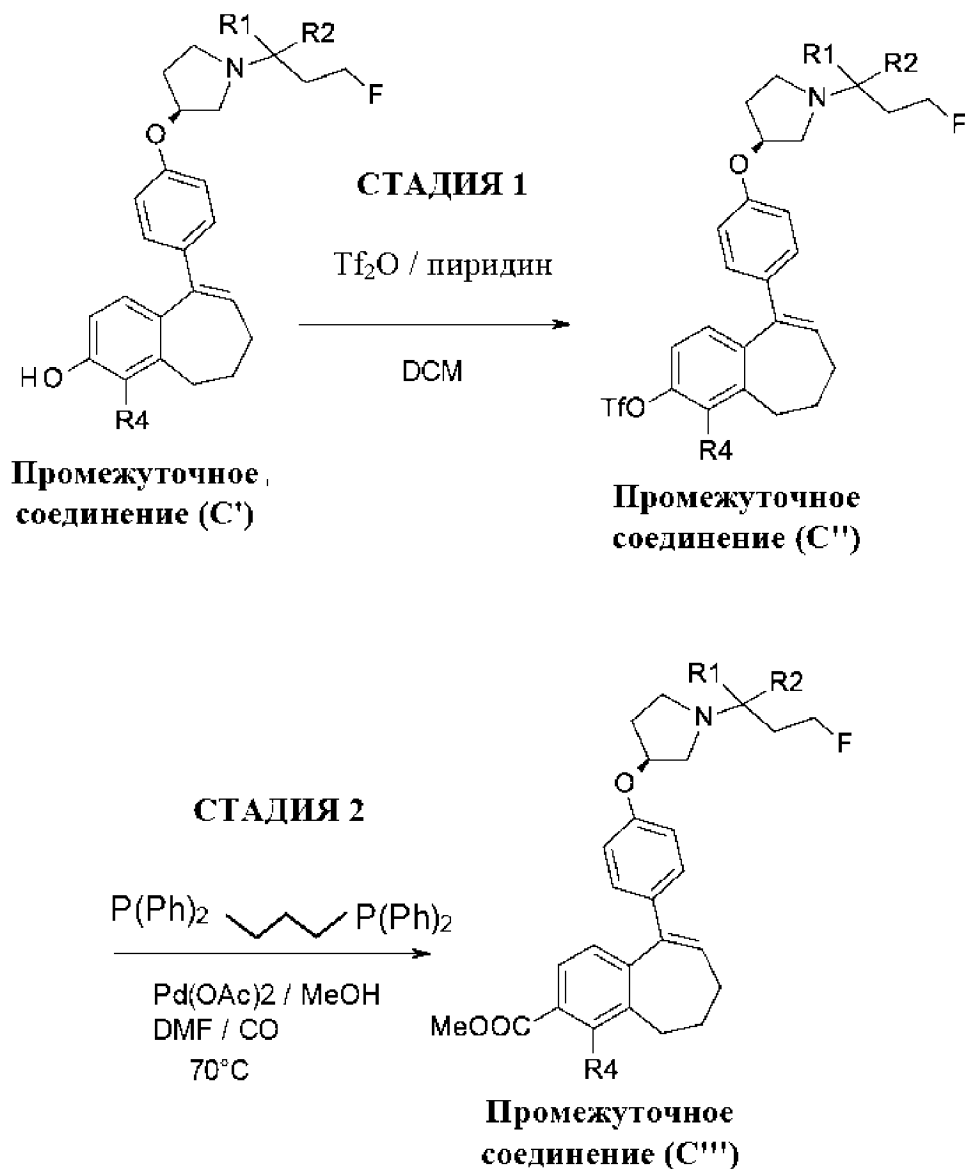
На приведенной выше в данном документе схеме 1b описывается синтез соединений формулы (Ib), где R3 представляет собой -COOH-группу, путем образования -COOH-группы из -OH-группы R3 соединений формулы (Ia), где R1, R2, R4 и R6 определены выше в формуле (I). На стадии 1 схемы 1b -OH-группу R3 в соединениях формулы (Ia) преобразуют в трифлатную группу с помощью, например, Tf₂O в DCM с основанием, например, пиридином, при комнатной температуре.

Полученное промежуточное соединение (K) затем карбонилируют на стадии 2 схемы 1b при 2-10 бар монооксида углерода (CO) при приблизительно 70°C в смеси MeOH и N,N-диметилформамида (DMF) с использованием, например, ацетата палладия (Pd(OAc)₂) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (P(Ph)₂-(CH₂)₃-P(Ph)₂) в качестве каталитической системы.

Затем осуществляют снятие защиты с полученного метилового сложного эфира формулы (Ib), как определено выше, таким образом, чтобы получить соединения формулы (I), где R1, R2, R4 и R6 определены выше в формуле (I), и R3 представляет собой -COOH-группу.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения также может быть предпочтительным, если R3 представляет собой -COOH-группу, применение варианта схемы 1, называемого схемой 1с, изображенной ниже. Данная схема 1с является альтернативным способом приведенной выше схемы 1b.

СХЕМА 1с. Если R3 представляет собой -COOH-группу, и R6 представляет собой атом водорода



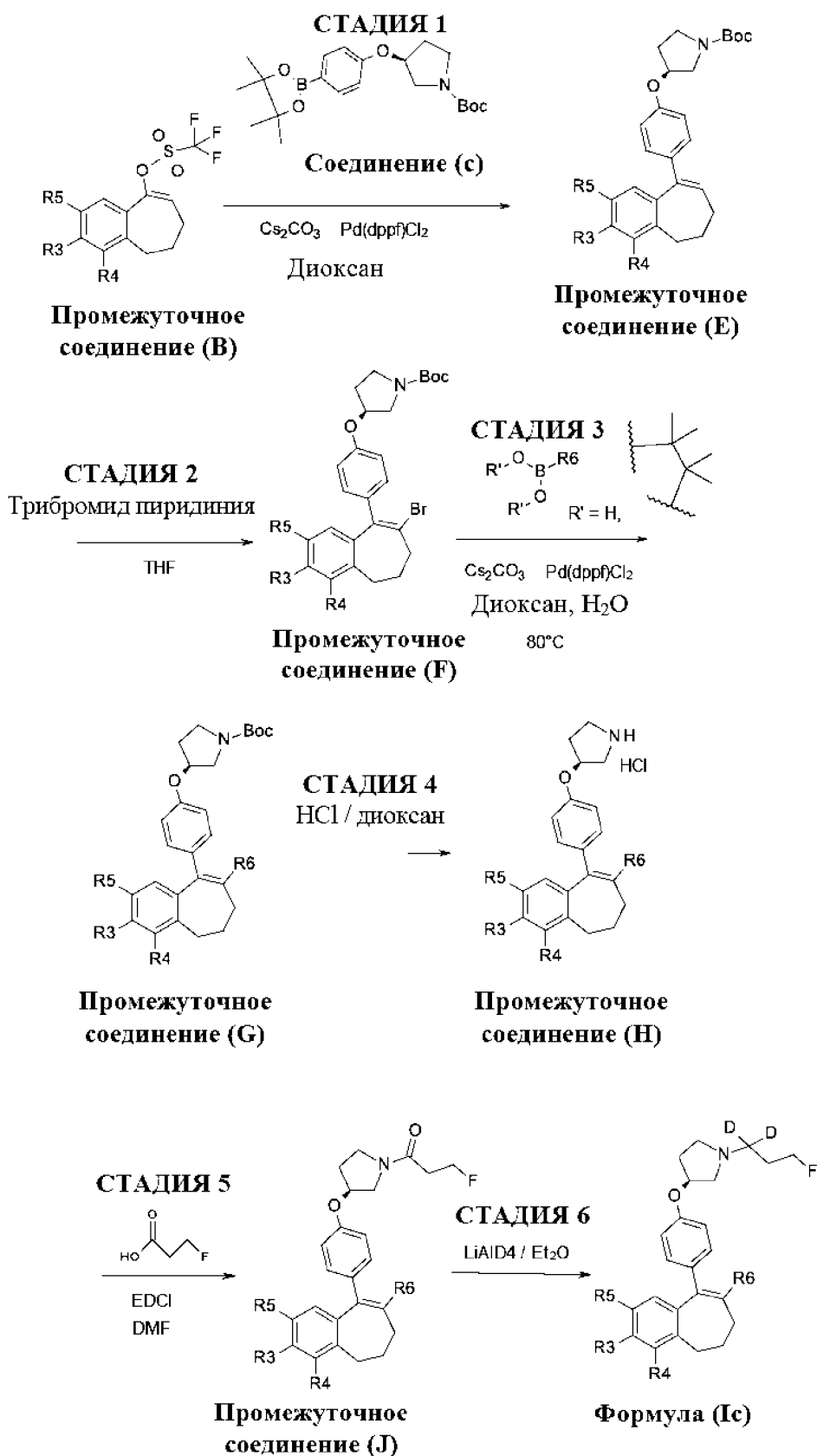
На приведенной выше в данном документе схеме 1с описывается синтез промежуточных соединений (C'''), как определено выше, путем образования -COOMe-группы из -OH-группы промежуточных соединений (C'), где R1, R2 и R4 определены выше в формуле (I). На стадии 1 схемы 1с -OH-группу преобразуют в трифлатную группу с помощью, например, Tf₂O в DCM с основанием, например,

пиридином, при комнатной температуре.

Затем полученное промежуточное соединение (C'') карбонируют на стадии 2 схемы 1с при 2-10 бар СО при приблизительно 70°C в смеси MeOH и DMF с использованием, например, Pd(dppf)Cl₂ или Pd(OAc)₂ и P(Ph)₂-(CH₂)₃-P(Ph)₂ в качестве каталитической системы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, если R1 и R2 одновременно представляют собой атом дейтерия, и R3 является отличным от -COOH-группы, предпочтительный способ синтеза соединений формулы (Ic) описан ниже на схеме 1d, которая является вариантом общей схемы 1.

СХЕМА 1d. Если R1 и R2 оба представляют собой атомы дейтерия, и R3 является отличным от -COOH-группы.



Согласно схеме 1d промежуточное соединение (В), представляющее собой замещенный енолтрифлат, полученное в соответствии со стадией 1 схемы 1, подвергают на стадии 1 схемы 1d реакции сочетания Сузуки с соединением (с), (трет-бутил-(3S)-

3-[4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилатом), с использованием, например, комплекса Pd(dppf)Cl_2 с DCM в качестве катализатора в диоксане и в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , при комнатной температуре.

Затем полученное промежуточное соединение (E) бромруют на стадии 2 схемы 1d с использованием, например, трибромида пиридиния в DCM или THF при комнатной температуре.

Это полученное промежуточное соединение (F), представляющее собой бромсодержащее производное, затем подвергают на стадии 3 схемы 1d второй реакции сочетания Сузуки с подходящим бороновым реагентом $\text{R}_6\text{B(OR')}_2$, где $-\text{B(OR')}_2$ -группа представляет собой бороновую кислоту или пинаколатный сложный эфир, и R_6 определен выше, с использованием, например, комплекса Pd(dppf)Cl_2 с DCM в качестве катализатора в смеси диоксана и воды и в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , при комнатной температуре или путем нагревания до температуры возврата флегмы.

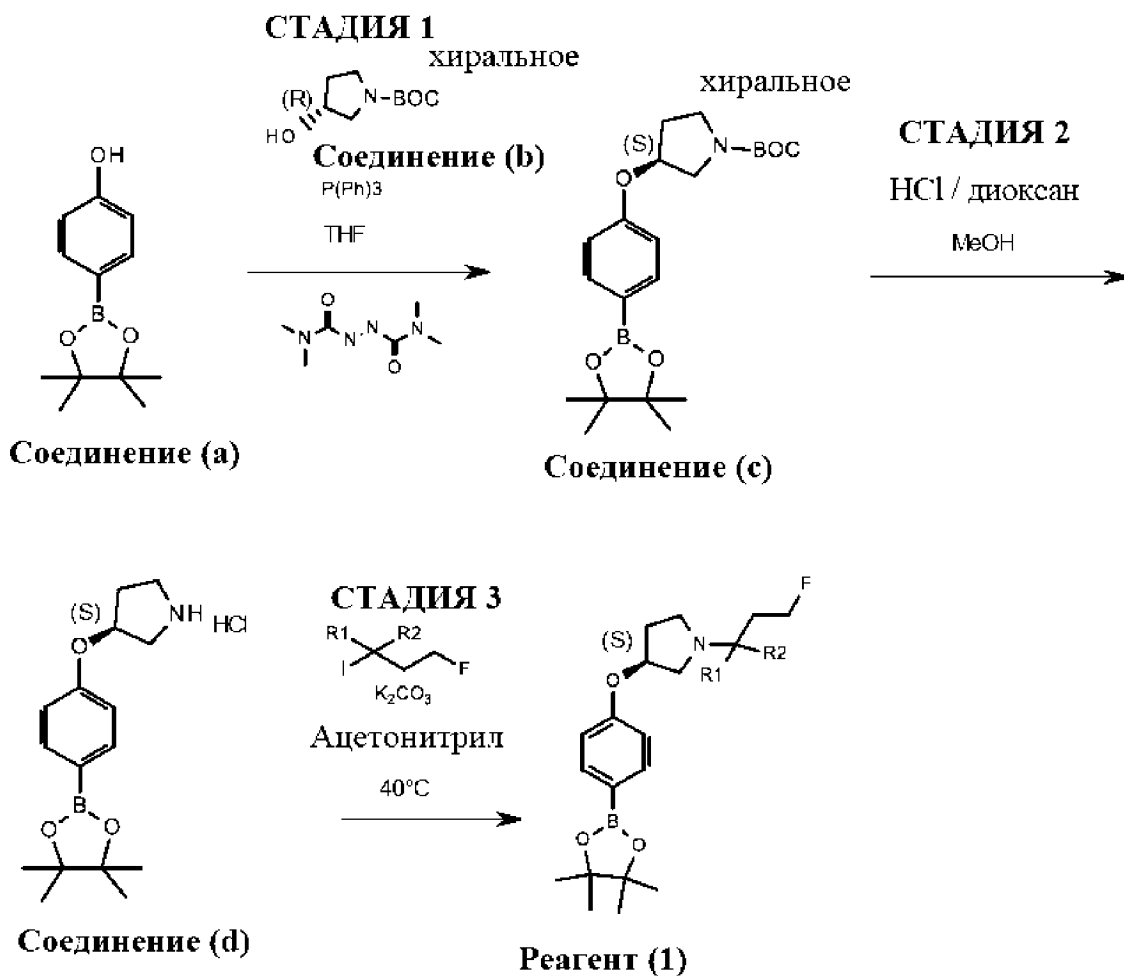
Осуществляют снятие защиты с N-группы этого полученного промежуточного соединения (G) на стадии 4 схемы 1d с использованием, например, 4 н. раствора HCl в диоксане при комнатной температуре.

Полученное NH-пирролидиновое промежуточное соединение (H) амидируют на стадии 5 схемы 1d с использованием, например, 3-фторпропионовой кислоты в DMF при комнатной температуре с использованием, например, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) в качестве средства для реакции сочетания.

Наконец, карбонильную группу полученного затем амидного промежуточного соединения (J) восстанавливают на стадии 6 схемы 1d до дейтерированного амина формулы (Ic) с помощью, например, алюмодейтерида лития (LiAlD_4) в эфире (Et_2O) при комнатной температуре.

Если R_3 или R_5 представляет собой $-\text{OH}$ -группу, то эта $-\text{OH}$ -группа защищена, например, в виде пивалоилового сложного эфира. Снятие защиты осуществляют на последней стадии 6, например, путем восстановления с помощью LiAlD_4 .

Схема 2. Получение реагента (1) схемы 1



Согласно приведенной выше схеме 2 коммерчески доступное соединение (a) (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол) конденсируют на стадии 1 схемы 2 в THF при комнатной температуре с (R)-1-N-Boc-3-гидроксипирролидином с использованием N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксимида в качестве средства для реакции сочетания.

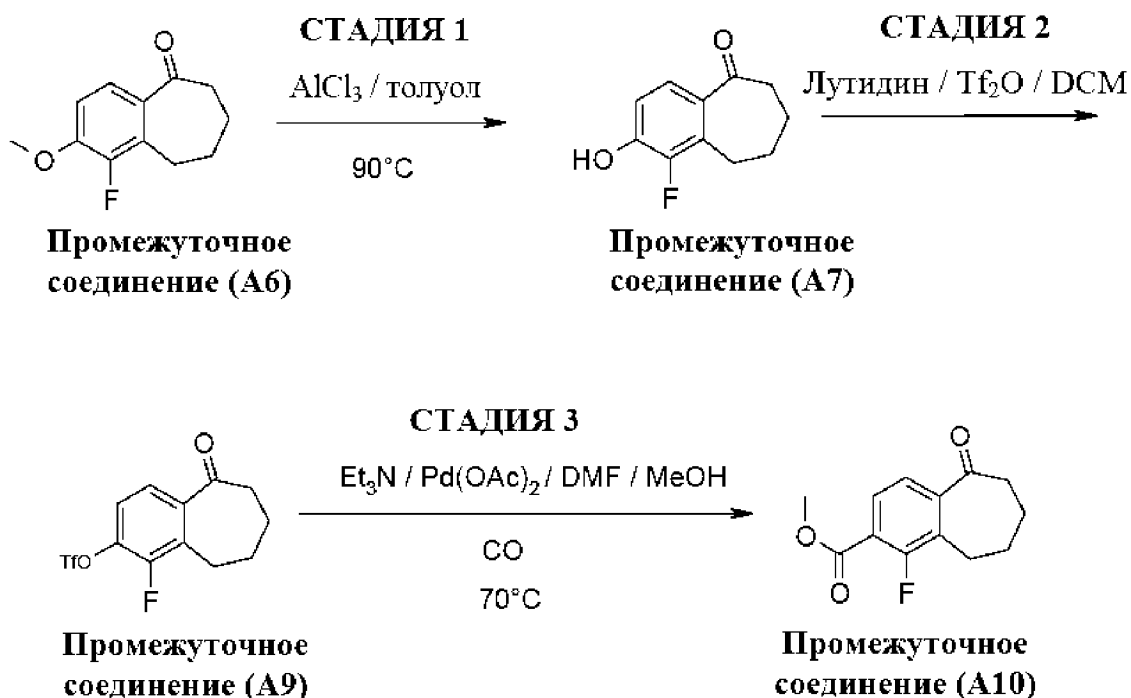
Осуществляют снятие защиты с N-группы полученного таким образом соединения (c) на стадии 2 схемы 2 в MeOH при комнатной температуре с использованием кислотного средства, например, 4 н. раствора HCl в диоксане.

Затем осуществляют алкилирование азота пирролидина на стадии 3 схемы 2 путем введения в реакцию соединения (d) с соответствующим 1,1-дизамещенным 1-галоген-3-фторпропаном, например, 1-йод-3-фторпропаном в ацетонитриле в присутствии карбоната калия (K₂CO₃) при приблизительно 40°C.

Новое промежуточное соединение (A10), где R3 представляет

собой $-\text{COOMe}$ -группу, R4 представляет собой атом фтора, и R5 представляет собой атом водорода, можно получать согласно схеме реакции 3, продемонстрированной ниже.

Схема 3. Получение промежуточного соединения (A10)



Согласно схеме 3 промежуточное соединение (A6), (1-фтор-2-метокси-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен), превращают на стадии 1 в соответствующее фенольное промежуточное соединение (A7) путем обработки, например, трихлоридом алюминия (AlCl_3) в толуоле при приблизительно 90°C .

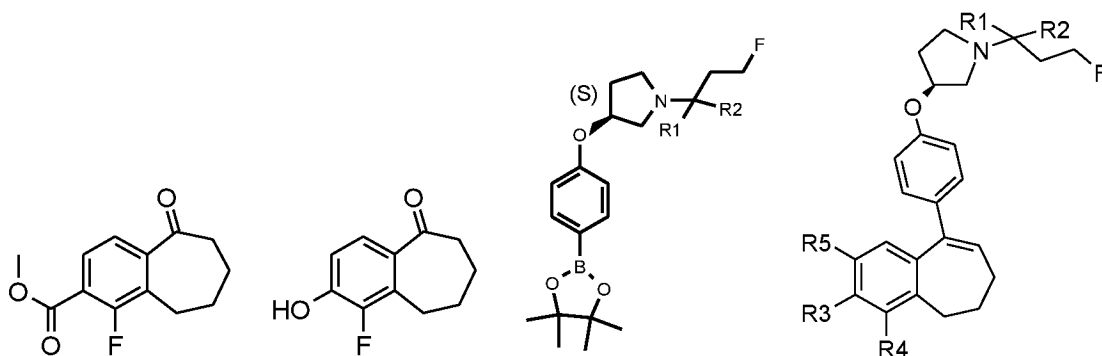
Затем $-\text{OH}$ -группу преобразуют на стадии 2 схемы 3 в трифлатную группу путем обработки с помощью основания, например, 2,6-диметилпиридина (лутидина) с использованием, например, Tf_2O в DCM при комнатной температуре с получением промежуточного соединения (A9).

Полученное затем промежуточное соединение (A9), наконец, карбонируют на стадии 3 схемы 3 в присутствии основания, например, триэтиламина (Et_3N) и катализатора, например, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, при 2-10 бар CO в смеси DMF и MeOH при приблизительно 70°C с получением промежуточного соединения (A10), метилового сложного эфира (1-фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен 2-карбоновой кислоты).

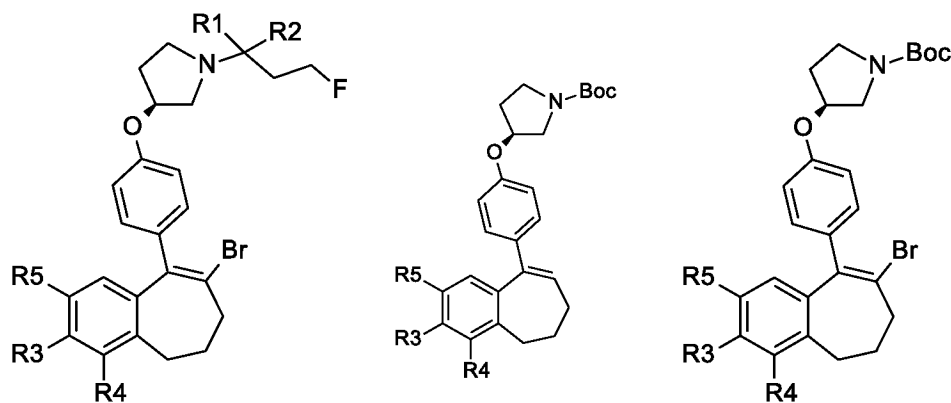
В приведенных выше схемах 1, 1a, 1b, 1c, 1d, 2 и 3 исходные

соединения и реагенты, если их получение не описано в данном документе, являются коммерчески доступными, например, от Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar и т. п., или описаны в литературе, или могут быть получены способами, которые являются известными специалисту в данной области.

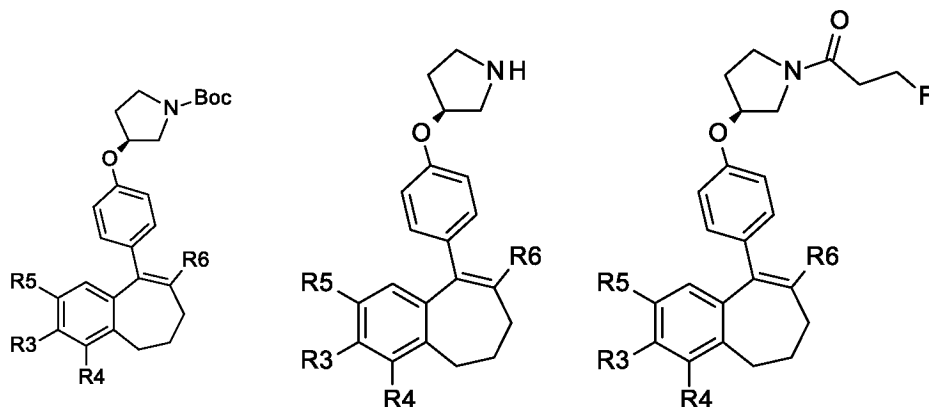
В других своих аспектах настоящее изобретение также предусматривает соединения, описанные ниже, где R1, R2, R3, R4, R5 и R6 определены в формуле (I) выше, которые являются применимыми в качестве промежуточных соединений или реагентов в синтезе соединений формулы (I), определенных выше, или их солей.



(A10) (A7) (1) (C)



(D) (E) (F)



(G) (H) (J)

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению описаны с их структурой, названием, способом получения и данными анализа в приведенной ниже таблице 1, которая является только иллюстративной и не ограничивает объем настоящего изобретения.

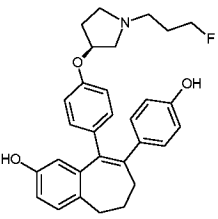
Способы получения А, В и С, упомянутые в таблице 1, соответственно описаны в примерах 1, 51 и 48 ниже.

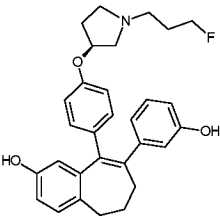
Примеры с номерами, указанными жирным шрифтом в таблице 1, дополнительно подробно описаны далее в данном документе.

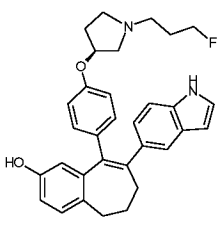
Получение спектров ^1H ЯМР при 400 и 500 МГц осуществляли на спектрометре Bruker Avance DRX-400 и Bruker Avance DPX-500 соответственно, со значениями химического сдвига (δ в ppm) в растворителе диметилсульфоксид- d_6 (d_6 -DMSO), приведенными при 2,5 ppm при температуре 303 К. Значения константы взаимодействия (J) приведены в герцах.

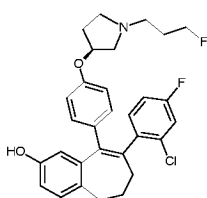
Данные жидкостной хроматографии/масс-спектры (LC/MS) получали на приборе UPLC Acquity Waters, испарительном детекторе светорассеяния Sedere и масс-спектрометре SQD Waters с использованием УФ-детектора DAD 210<1<400 нм и колонки Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм, размер 2,1×30 мм, подвижная фаза $\text{H}_2\text{O}+0,1\% \text{HCO}_2\text{H}/\text{CH}_3\text{CN}+0,1\% \text{HCO}_2\text{H}$.

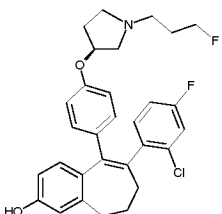
Таблица 1.

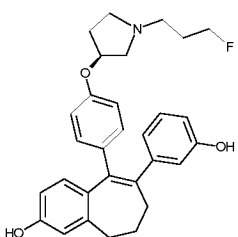
Примеры	Структура	Название	Способ	ЯМР	Масса : LC/MS (масса/заряд, MH+) :
1		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-]	А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 1,98 (m,	474

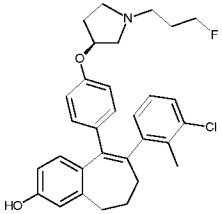
		ил]оксифе нил] -6- (4- гидроксиф енил) - 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-3- ол		2 Н) ; 2,20 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,48 (m, 2 Н) ; 2,54 (m, 1 Н) ; 2,63 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,19 (d, J=2,6 Гц, 1 Н) ; 6,55 (m, 3 Н) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,92 (d, J=8,6 Гц, 2 Н) ; 7,04 (d, J=8,6 Гц, 1 Н) ; 8,98 (s, 1 Н) ; 9,28 (s, 1 Н)	
2		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил] -6- (3- гидроксиф енил) -	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 1,99 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 3 Н) ; 2,35- 2,68 (m, 7 Н) ; 2,80 (m, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,0	474

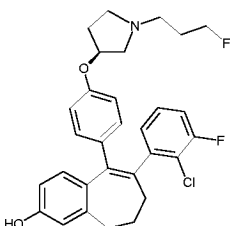
		8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-3- ол		и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,20 (d, J=2,5 Гц, 1 Н) ; 6,48-6,55 (m, 3 Н) ; 6,58 (dd, J=2,5 и 8,6 Гц, 1 Н) ; 6,62 (d, J=8,6 Гц, 2 Н) ; 6,74 (d, J=8,6 Гц, 2 Н) ; 6,96 (t, J=8,2 Гц, 1 Н) ; 7,06 (d, J=8,2 Гц, 1 Н) ; 9,00 (s, 1 Н) ; 9,19 (s, 1 Н)	
3		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- (1Н- индол-5- ил)-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-3- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67 (m, 1 Н) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,00 (m, 2 Н) ; 2,17 (m, 1 Н) ; 2,30 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,37 (m, 1 Н) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,61 (m, 1 Н) ; 2,69 (m, 2 Н) ; 2,78 (dd, =6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47	497

				(td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,21 (d, J=2,9 Гц, 1 H) ; 6,29 (t, J=2,9 Гц, 1 H) ; 6,58 (m, 3 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,85 (dd, J=1,7 и 8,5 Гц, 1 H) ; 7,07 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 7,16 (d, J=8,5 Гц, 1 H) ; 7,25 (t, J=2,9 Гц, 1 H) ; 7,34 (s, 1 H) ; 8,99 (s, 1 H) ; 10,97 (m, 1 H)	
4		6- (2-хлор-4-фторфенил) -5- [4- [(3S) -1- (3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8,9-дигидро-7Н-бензо [7]а	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,2 и 10,4 Н z,	510

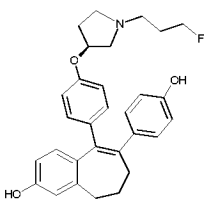
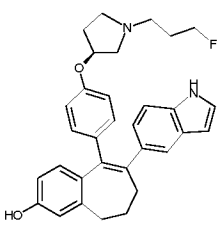
		ннулен-3- ол		1 Н) ; 2,62 (м, 1 Н) ; 2,69- 2,82 (м, 3 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (м, 1 Н) ; 6,20 (d, J=2,7 Гц, 1 Н) ; 6,62 (dd, J=2,7 и 8,3 Гц, 1 Н ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,72 (d, J= 8,8 Н z, 2 Н) ; 7,04 (dt, J=2,7 и 9,0 Гц, 1 Н) ; 7,10 (d, J=8,3 Гц, 1 Н) ; 7,17 (dd, J=6,4 и 8,9 Гц, 1 Н) ; 7,40 (dd J=2,7 и 8,9 Гц, 1 Н) ; 9,07 (s, 1 Н)	
5		6-(2- хлор-4- фторфенил) -5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил] -8,9-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (м, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,08 (м, 2 Н) ; 2,19 (м, 3 Н) ; 2,37 (м, 1 Н) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (м, 1 Н)	508

		дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		; 2,61-2,83 (m, 4 Н) ; 4,47 (td, J=6,2 и 47,6 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,71 (m, 3 Н) ; 7,02 (dt, J=2,6 и 9,0 Гц, 1 Н) ; 7,17 (dd, J=6,4 и 9,0 Гц, 1 Н) ; 7,39 (dd, J=2,6 и 9,0 Гц, 1 Н) ; 9,43 (s, 1 Н)	
6		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (3- гидроксиф енил)- 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,66 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н)	474

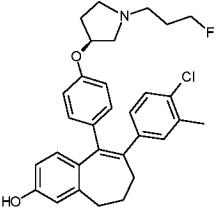
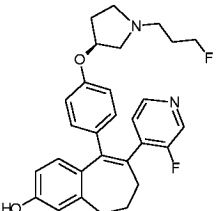
				; 4,73 (m, 1 H) ; 6,48-6,55 (m, 5 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,94 (t, J=8,0 Гц, 1 H) ; 9,15 (s, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
7		6-(3-хлор-2-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,01-2,23 (m, 5 H) ; 2,20 (s, 3 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,60-2,82 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (d, J=1,5 Гц, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,71 (t, J=1,5 Гц, 1 H)	506

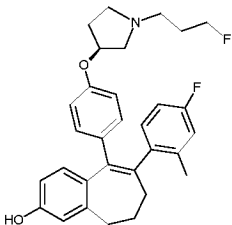
				; 6,97 (d, J=8,0 Гц, 1 H) ; 7,03 (t, J=8,0 Гц, 1 H) ; 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
8		6-(2- хлор-3- фторфенил) -5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,78 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,99 (m, 1 H) ; 7,20 (m, 2 H) ; 9,46 (s, 1 H)	510

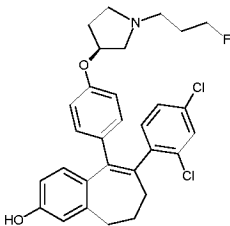
9	<chem>Oc1ccc2cc(C3=CC(OC4C(CCN(C4)CCF)C)C=C5C(=C(C=C(C=C5)O)C3)C(F)=C)C=C2</chem>	6-(2-фтор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,68 (m, 1 H); 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,03 (m, 2 H); 2,12-2,22 (m, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 2,38 (m, 1 H); 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H); 2,52 (m, 1 H); 2,63 (m, 1 H); 2,49 (t, J=7,2 Гц, 2 H); 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H); 4,47 (td, J=6,3 и 47,5 Гц, 2 H); 4,71 (m, 1 H); 6,56 (s, 2 H); 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,69 (s, 1 H); 6,71 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,82 (d, J=8,0 Гц, 1 H); 6,87 (d, J=11,3 Гц, 1 H); 7,00 (t, J=8,0 Гц, 1 H); 9,41 (s, 1 H)	490
---	---	--	---	--	-----

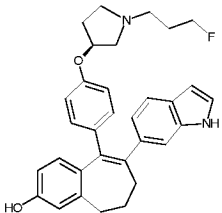
				; 9,70 (s, 1 H)	
11		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (4- гидроксиф енил)- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J= 3,2 и 10,4 Н z, 1 H) ; 2,63 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,52 (m, 4 H) ; 6,60 (d, J= 8,8 Н z, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,91 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 9,23 (s, 1 H) ; 9,32 (s, 1 H)	474
12		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц,	497

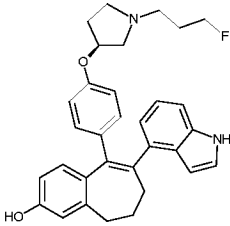
		дин-3- ил]оксифе нил]-6- (1Н- индол-5- ил)-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,15 (m, 1 Н) ; 2,30 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,37 (m, 1 Н) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,51 (m, 1 Н) ; 2,61 (m, 1 Н) ; 2,70 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,77 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,69 (m, 1 Н) ; 6,28 (t, J=2,8 Гц, 1 Н) ; 6,53 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,55 (m, 2 Н) ; 6,68 (d, J=1,5 Гц, 1 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,84 (dd, J=1,8 и 8,5 Гц, 1 Н) ; 7,13 (d, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 7,23 (t, J=2,8 Гц, 1 Н) ; 7,32 (d, J=1,8 Гц, 1 Н) ; 9,38 (s, 1 Н) ; 11,90 (t,	
--	--	---	--	---	--

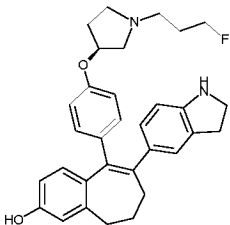
				$J=2,8$ Гц, 1 H)	
13		6-(4-хлор-3-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропи-л)пирролидин-3-ил]оксифе-нил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]а-ннулен-2-ол	А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 H) ; 2,00-2,23 (m, 4 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, $J=7,2$ Гц, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,59-2,81 (m, 5 H) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,59 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,65 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 7,01 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H) ; 7,09 (dd, $J=2,4$ и 8,5 Гц, 1 H) ; 7,18 (d, $J=2,4$ Гц, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	506
14		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропи-л)пирроли	А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц,	477

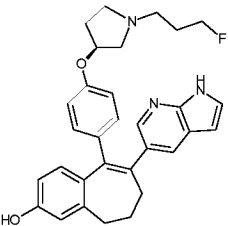
		7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		2,80 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,78 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,67 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,69 (s, 1 Н) ; 6,75 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,94 (dd, J=2,0 и 8,5 Гц, 1 Н) ; 7,13 (dd, J=2,0 и 11,0 Гц, 1 Н) ; 7,34 (t, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 9,42 (s, 1 Н)	
17		6-(4-фтор-2-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,02-2,24 (m, 5 Н) ; 2,12 (s, 3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,59 - 2,82 (m, 4 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и	490

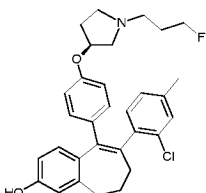
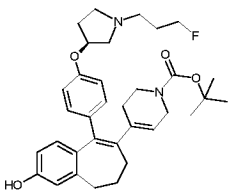
				47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,58 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,67 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,74 (dt, J=3,1 и 8,9 Гц, 1 Н) ; 6,93 (dd, J=3,1 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 7,02 (dd, J=6,6 и 8,9 Гц, 1 Н) ; 9,34 (s, 1 Н)	
18		6-(2,4- дихлорфен ил)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,06 (m, 2 Н) ; 2,18 (m, 3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,69-2,82 (m, 3 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70	526

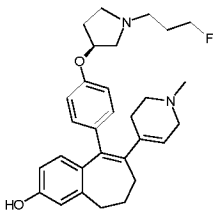
				(s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,14 (d, J=8,8 Гц, 1 H) ; 7,23 (dd, J=2,5 и 8,8 Гц, 1 H) ; 7,54 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	
19		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (1H- индол-6- ил)-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 (m, 1 H) ; 2,,25- 2,40 (m, 3 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,69 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,30 (t, J=2,8 Гц, 1 H) ; 6,53 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d,	497

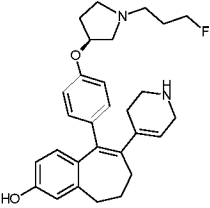
				$J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,79 (dd, $J=1,6$ и $8,3$ Гц, 1 H) ; 7,15 (s, 1 H) ; 7,24 (t, $J=2,8$ Гц, 1 H) ; 7,31 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) ; 9,35 (s, 1 H) ; 10,89 (t, $J=2,8$ Гц, 1 H)	
20		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (1H- индол-4- ил)-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,62 (m, 1 H) ; 1,77 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,13 (m, 1 H) ; 2,31 (m, 3 H) ; 2,41 (t, $J=7,2$ Гц, 2 H) ; 2,57 (m, 2 H) ; 2,74 (m, 3 H) ; 4,46 (td, $J=6,1$ и $47,5$ Гц, 2 H) ; 4,65 (m, 1 H) ; 6,25 (d, $J=3,0$ Гц, 1 H) ; 6,44 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,89 (t,	497

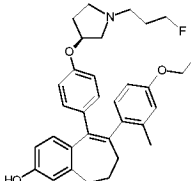
				$J=8,3$ Гц, 1 H) ; 7,15 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) ; 7,22 (7, $J=3,0$ Гц, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H) ; 11,00 (m, 1 H)	
21		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- индолин- 5-ил-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 H) ; 2,01 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,42- 2,57 (m, 3 H) ; 2,61 (m, 3 H) ; 2,82-2,92 (m, 3 H) ; 3,38 (m, 2 H) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 5,39 (s, 1 H) ; 6,24 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H) ; 6,51 (s, 2 H) ; 6,60 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,64 (m, 2 H) ; 6,72 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,81 (s, 1 H) ; 9,30 (s, 1 H)	499

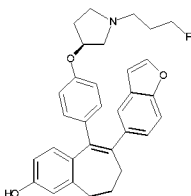
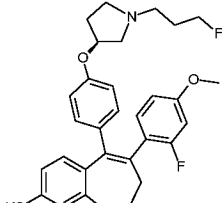
22		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- (1H- пирроло [2 , 3- b] пиридин -5-ил) - 8, 9- дигидро- 7H- бензо [7] а ннулен-2- ол	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,29- 2,40 (m, 3 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,32 (dd, J=2,0 и 2,9 Гц, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,38 (t, J=2,9 Гц, 1 H) ; 7,77 (d, J=2,9 Гц, 1 H) ; 7,89 (d, J=2,9 Гц, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	498
----	--	---	---	-----

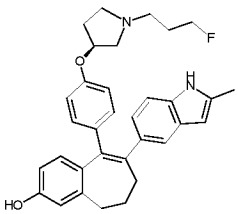
				; 11,49 (t, J=2,9 Гц, 1 H)	
23		6-(2-хлор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,11-2,22 (m, 3 H) ; 2,23 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,58-2,83 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,58 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 6,99 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 7,21 (s, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	506
24		трет-бутил-4-[5-[4-[(3S)-1-	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,38 (s, 9 H) ; 1,70-	563

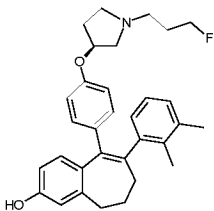
		(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат		2,08 (m, 9 H) ; 2,24 (m, 1 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,45-2,57 (m, 4 H) ; 2,60 (dd, J=3,01 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,67 (m, 1 H) ; 2,83 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,24 (m, 2 H) ; 3,71 (m, 2 H) ; 4,49 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,80 (m, 1 H) ; 5,48 (m, 1 H) ; 6,52 (m, 2 H) ; 6,64 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,91 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 9,34 (s, 1 H)	
25		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1-метил-3,6-дигидро-2H-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69-1,89 (m, 3 H) ; 1,93-2,08 (m, 6 H) ; 2,14 (s, 3 H) ; 2,20-2,32 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,46-2,55 (m, 4 H) ; 2,60 (dd, J=3,0 и 10,4	477

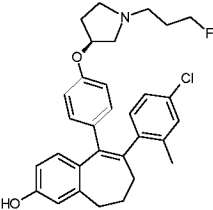
		пиридин-4-ил) - 8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		Гц, 1 Н) ; 2,69 (m, 1 Н) ; 2,75 (m, 2 Н) ; 2,84 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,49 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,81 (m, 1 Н) ; 5,42 (m, 1 Н) ; 6,51 (s, 2 Н) ; 6,63 (s, 1 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,91 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 9,31 (s, 1 Н)	
26		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролин-3-ил]оксифенил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70-1,89 (m, 5 Н) ; 1,93-2,08 (m, 4 Н) ; 2,15 (m, 1 Н) ; 2,25 (m, 1 Н) ; 2,40 (m, 1 Н) ; 2,45-2,55 (m, 4 Н) ; 2,60 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 3 Н) ; 2,83 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,11 (m, 2 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,81	434

				(m, 1 H) ; 5,44 (m, 1 H) ; 6,51 (s, 2 H) ; 6,53 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
27		6-(4-этоксидиметилфенил)-5-[4-((3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил)оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 1,99-2,23 (m, 5 H) ; 2,08 (s, 3 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,59-2,81 (m, 4 H) ; 3,94 (q, J=7,1 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,55 (m, 4 H) ; 6,59 (dd, J=2,5 и 8,7 Гц, 1 H) ; 6,66 (m, 3 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,90 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 9,36	516

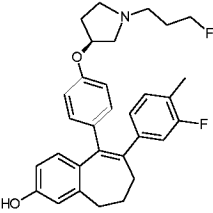
				(s, 1 H)	
28		6-(бензофур ан-5-ил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,20 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,35-2,80 (m, 6 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 4 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,82 (dd, J=1,1 и 2,5 Гц, 1 H) ; 7,05 (d, J=2,0 и 8,7 Гц, 1 H) ; 7,37 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 7,42 (d, J=2,0 Гц, 1 H) ; 7,91 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	498
29		6-(2- фтор-4- метоксифе нил) -5-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79	506

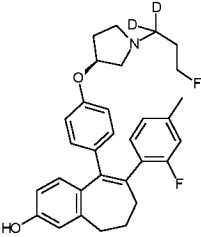
		[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол		(dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,60-2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,71 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (m, 3 H) ; 6,65-6,73 (m, 4 H) ; 7,02 (t, J=8,9 Гц, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
30		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-метил-1H-индол-5-ил)-8,9-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,61-1,87 (m, 3 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,15 (m, 1 H) ; 2,22-2,80 (m, 13 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 5,95 (s, 1 H) ;	511

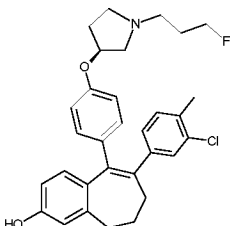
		дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		6,52 (m, 4 H) ; 6,65-6,79 (m, 4 H) ; 7,02 (d, J=8,5 Гц, 1 H) ; 7,16 (s, 1 H) ; 9,31 (s, 1 H) ; 10,76 (m, 1 H)	
31		6-(2,3- диметилфе нил)-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 1,98- 2,22 (m, 5 H) ; 2,10 (s, 3 H) ; 2,19 (s, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59-2,70 (m, 2 H) ; 2,72 (m, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,79 (d, J=7,8 Гц, 1 H) ; 6,77 (t,	486

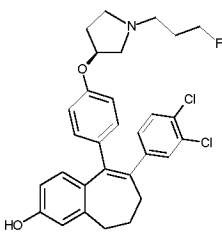
				$J=7,8$ Гц, 1 Н) ; 6,92 (d, $J=7,8$ Гц, 1 Н) ; 9,38 (s, 1 Н)	
32		6-(4- хлор-2- метилфени л)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,00- 2,24 (m, 5 Н) ; 2,13 (s, 3 Н) ; 2,36 (m, 1 Н) ; 2,45 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,59-2,81 (m, 4 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,58 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,65 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 7,02 (d, $J=8,2$ Гц, 1 Н) ; 7,10 (d, $J=8,2$ Гц, 1 Н) ; 7,19 (s, 1 Н) ; 9,40 (s, 1 Н)	506

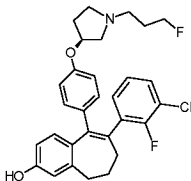
33	<chem>Oc1ccc2cc(ccc2c1)C3=CC(OC4=CC=C(C=C4)N(CC(F))CC)C5=CC=C(C=C5)C(F)=CC=C5</chem>	6-(3-фтор-2-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,66 (m, 1 H); 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,00-2,23 (m, 5 H); 2,03 (s, 3 H); 2,36 (m, 1 H); 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 H); 2,53 (m, 1 H); 2,59-2,80 (m, 4 H); 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H); 4,71 (m, 1 H); 6,55 (s, 2 H); 6,58 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,71 (s, 1 H); 6,88 (d, J=7,8 Гц, 1 H); 6,92 (m, 1 H); 7,16 (m, 1 H); 9,41 (s, 1 H)	490
34	<chem>COc1cccc(n1)C2=CC(OC3=CC=C(C=C3)N(CC(F))CC)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)C(O)=CC=C5</chem>	6-(6-этокси-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3 H); 1,70 (m, 1 H); 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,05 (m, 2 H)	503

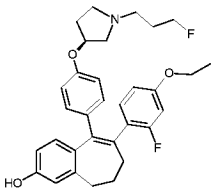
		дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		; 2,15-2,28 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,1 Гц, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,5 и 10,5 Гц, 1 H) ; 4,20 (q, J=7,1 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,43 (dd, J=2,4 и 8,7 Гц, 1 H) ; 7,84 (d, J=2,4 Гц, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
35		6-(3- фтор-4- метилфени л)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,13 (s, 3 H) ; 2,17- 2,27 (m, 3 H) ;	490

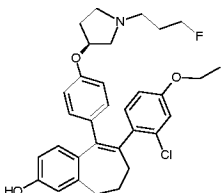
		ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,84 (m, 2 H) ; 7,04 (t, J=8,2 Гц, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
36		5-[4- [(3S)-1- (1,1- дидейтери о-3- фторпропи л)пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (2-фтор- 4- метилфени л)-8,9-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,77 (td, J=6,3 и 25,6 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,12-2,23 (m, 3 H) ; 2,24 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Гц, 2 H)	492

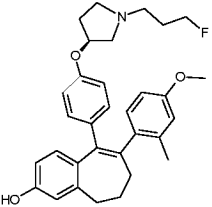
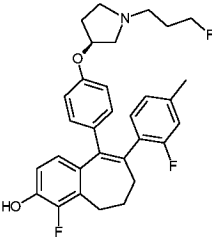
		дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,3 и 47,7 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,56 (s, 2 Н) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,82 (d, J=8,1 Гц, 1 Н) ; 6,88 (d, J=11,6 Гц, 1 Н) ; 7,00 (t, J=8,1 Гц, 1 Н) ; 9,42 (s, 1 Н)	
37		6-(3- хлор-4- метилфени л)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,15- 2,28 (m, 3 Н) ; 2,21 (s, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, J=3,2 и 10,5 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 Н)	506

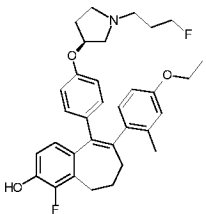
				; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,64 (d, J=9,0 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=9,0 Гц, 2 H) ; 6,98 (dd, J=1,9 и 8,0 Гц, 1 H) ; 7,10 (d, J=1,9 Гц, 1 H) ; 7,12 (d, J=8,0 Гц, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
38		6-(3,4- дихлорфен ил)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,4 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,26 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,5 Гц, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,5 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1	526

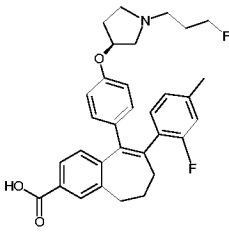
				и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,78 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 s, 1 Н) ; 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,09 (dd, J=2,2 и 8,5 Гц, 1 Н) ; 7,32 (d, J=2,2 Гц, 1 Н) ; 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 9,47 (s, 1 Н)	
39		6-(3-хлор-2-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,07 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 3 Н) ; 2,38-2,58 (m, 4 Н) ; 2,60-2,81 (m, 4 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,56 (s, 2 Н) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,71 (m, 3 Н) ; 7,05 (t, J=8,2 Гц, 1 Н) ; 7,13 (m, 1 Н)	510

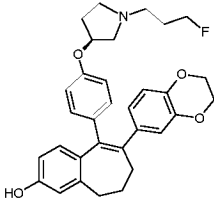
		7H-бензо[7]аннулен-2-ол		(m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,74 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,78 (dd, J=2,0 и 8,2 Гц, 1 H) ; 6,85 (td, J=5,0 и 8,2 Гц, 1 H) ; 7,03 (ddd, J=2,0 и 8,2 и 12,2 Гц, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
42		6-(4-этоксифторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,10-2,24 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,42-2,58 (m, 3 H) ;	520

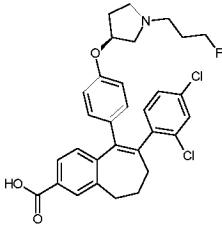
		7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		2,59-2,71 (m, 3 Н) ; 2,79 (m, 1 Н) ; 6,98 (q, J=7,1 Гц, 2 Н) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,62-6,76 (m, 9 Н) ; 7,00 (t, J=8,8 Гц, 1 Н) ; 9,40 (s, 1 Н)	
43		6-(2-хлор-4-этоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,26 (t, J=7,3 Гц, 3 Н) ; 1,66 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,02-2,25 (m, 5 Н) ; 2,35 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,59-2,82 (m, 4 Н) ; 3,98 (q, J=7,3 Гц, 2 Н) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,54 (s, 2 Н) ; 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (m, 4 Н) ; 6,93 (d,	536

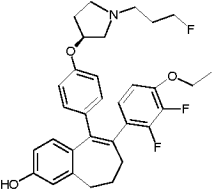
				$J=2,4$ Гц, 1 Н) ; 6,99 (d, $J=8,9$ Гц, 1 Н) ; 9,41 (s, 1 Н)	
44		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (4- метокси- 2- метилфени л)-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,67 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 1,98- 2,22 (m, 5 Н) ; 2,08 (s, 3 Н) ; 2,36 (m, 1 Н) ; 2,43 (m, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,59-2,82 (m, 4 Н) ; 3,68 (s, 3 Н) ; 4,46 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,50-6,71 (m, 9 Н) ; 6,91 (d, $J=8,3$ Гц, 1 Н) ; 9,36 (s, 1 Н)	502
45		1-фтор-6- (2-фтор- 4- метилфени л)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3-	А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 3 Н) ; 2,22 (s, 3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t,	508

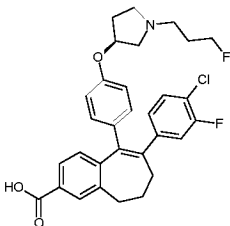
		ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		$J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,63 (m, 1 Н) ; 2,79 (m, 3 Н) ; 4,47 (td, $J=6,2$ и 47,6 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,40 (d, $J=8,5$ Гц, 1 Н) ; 6,60 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,73 d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,74 (t, $J=8,5$ Гц, 1 Н) ; 6,83 (d, $J=8,0$ Гц, 1 Н) ; 6,89 (d, $J=11,2$ Гц, 1 Н) ; 7,01 (t, $J=8,0$ Гц, 1 Н) ; 9,83 (s, 1 Н)	
46		6-(4-этоксифенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,28 (t, $J=7,1$ Гц, 3 Н) ; 1,67 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,00-2,23 (m, 5 Н) ; 2,10 (s, 3 Н) ; 2,37 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,62 (m, 1 Н)	534

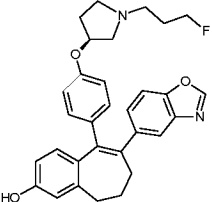
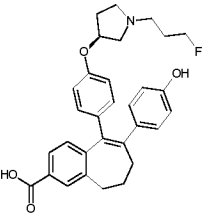
		ннулен-2- ол		1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (m, 3 H) ; 7,17 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 7,25 (dd, J=1,5 и 8,6 Гц, 1 H) ; 7,58 (d, J=1,5 Гц, 1 H) ; 9,89 (s, 1 H)	
48		6-(2- фтор-4- метилфени л)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- карбонова я кислота	С	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07- 2,22 (m, 5 H) ; 2,25 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,89 (dd, J=6,3 и 10,5 Гц, 1 H) ; 2,83 (t, J=6,8 Гц, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ;	518

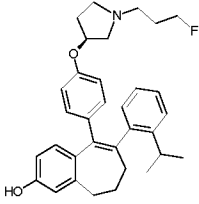
				6,62 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,80-6,89 (m, 2 H) ; 6,91 (dd, J=1,7 и 11,4 Гц, 1 H) ; 7,05 (t, J=7,8 Гц, 1 H) ; 7,72 (dd, J=1,9 и 8,4 Гц, 1 H) ; 7,89 (d, J=1,9 Гц, 1 H) ; 12,90 (m, 1 H)	
49		6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7a]ннулен-2-ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,15 (s, 4 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,50-6,65 (m,	516

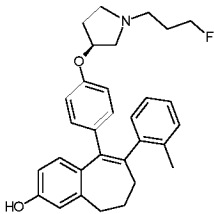
				$J=2,4$ и $8,7$ Гц, 1 Н) ; $6,98$ (dd, $J=8,7$ и $11,8$ Гц, 1 Н) ; $9,39$ (s, 1 Н)	
51		6-(2,4-дихлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота	В	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): $1,68$ (m, 1 Н) ; $1,79$ (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; $2,07$ - $2,23$ (m, 5 Н) ; $2,38$ (m, 1 Н) ; $2,46$ (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; $2,52$ (m, 1 Н) ; $2,62$ (m, 1 Н) ; $2,55$ - $2,89$ (m, 3 Н) ; $4,47$ (td, $J=6,2$ и $47,6$ Гц, 2 Н) ; $4,72$ (m, 1 Н) ; $6,63$ (d, $J=8,9$ Гц, 2 Н) ; $6,71$ (m, 3 Н) ; $7,18$ (d, $J=8,4$ Гц, 1 Н) ; $8,26$ (dd, $J=2,0$ и $8,4$ Гц, 1 Н) ; $7,58$ (d, $J=2,0$ Гц, 1 Н) ; $7,63$ (d, $J=8,4$ Гц, 1 Н) ; $7,79$ (s, 1 Н) ; $12,3$ (m, 1 Н)	554

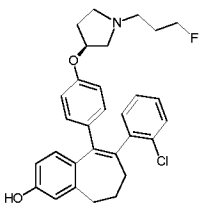
52		6-(4-этокси-2,3-дифторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3 H); 1,69 (m, 1 H); 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,05 (m, 2 H); 2,18 (t, J=7,0 Гц, 2 H); 2,20 (m, 1 H); 2,39 (m, 1 H); 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H); 2,53 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H); 2,60-2,71 (m, 3 H); 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H); 4,09 (q, J=7,1 Гц, 2 H); 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H); 4,73 (m, 1 H); 6,57 (s, 2 H); 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,70 (s, 1 H); 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,80-6,91 (m, 2 H); 9,41 (s, 1 H)	538
----	--	--	--	-----

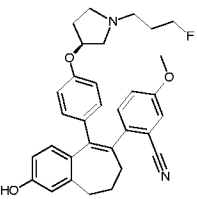
53		6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота	В ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,17-2,28 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 и 10,5 Гц, 1 H) ; 2,66 (m, 1 H) ; 2,80 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,68 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,73 (m, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,99 (dd, J=2,3 и 8,4 Гц, 1 H) ; 7,20 (dd, J=2,3 и 10,8 Гц, 1 H) ; 7,39 (t, J=8,4 Гц, 1 H) ; 7,66 (d, J=8,5 Гц, 1 H) ; 7,80 (s, 1 H) ; 12,90 (m, 1 H)	538
----	--	--	--	-----

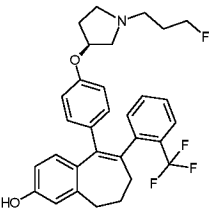
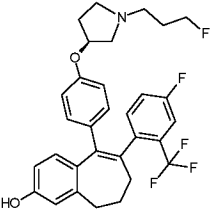
54		6-(1,3-бензоксазол-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,30-2,39 (m, 3 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,2 и 10,5 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (m, 4 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,19 (dd, J=1,6 и 8,8 Гц, 1 H) ; 7,54 (m, 2 H) ; 8,65 (s, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	499
55		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]	В	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m,	502

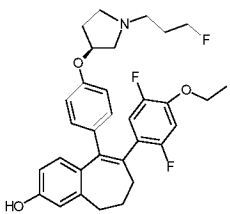
		ил]оксифе нил]-6- (4- гидроксиф енил)- 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- карбонова я кислота		2 Н) ; 2,20 (м, 3 Н) ; 2,38 (м, 1 Н) ; 2,47 (м, 2 Н) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,64 (м, 1 Н) ; 2,73-2,83 (м, 3 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (м, 1 Н) ; 6,56 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,77 (d, J=8,3 Гц, 1 Н) ; 6,95 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,68 (dd, J=2,0 и 8,3 Гц, 1 Н) ; 7,82 (d, J=2,0 Гц, 1 Н) ; 9,36 (s, 1 Н) ; 12,80 (м, 1 Н)	
56		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л)пирроли дин-3- ил]оксифе	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 0,70 (d, J=6,8 Гц, 3 Н) ; 1,09 (d, J=6,8 Гц, 3 Н) ; 1,63 (м, 1 Н)	500

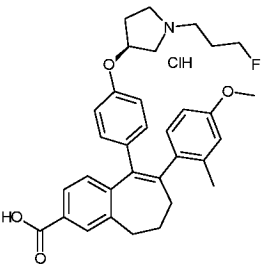
		нил]-6- (2- изопропил фенил) - 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		; 1,77 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,17 (m, 3 Н) ; 2,35 (m, 1 Н) ; 2,43 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,50 (m, 1 Н) ; 2,61 (m, 1 Н) ; 2,69-2,78 (m, 3 Н) ; 3,11 (m, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,52-6,60 (m, 4 Н) ; 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (d, J=2,0 Гц, 1 Н) ; 7,02-7,20 (m, 4 Н) ; 9,36 (s, 1 Н)	
57		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (о- толил) - 8,9- дигидро-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,66 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,01- 2,22 (m, 5 Н) ; 2,12 (s, 3 Н) ; 2,35 (m, 1 Н) ; 2,44 (m, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,59-2,82 (m, 4	472

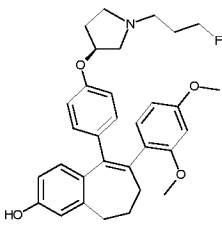
		7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		Н) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,70 (m, 1 Н) ; 6,54 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,66 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,99-7,11 (m, 4 Н) ; 9,37 (s, 1 Н)	
58		6-(2-хлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,66 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,06 (m, 2 Н) ; 2,18 (m, 3 Н) ; 2,37 (m, 1 Н) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,61 (m, 1 Н) ; 2,69-2,85 (m, 3 Н) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,57 (m, 4 Н) ; 6,71 (m, 3 Н) ; 7,08-7,20 (m, 3 Н) ; 7,39 (d, J=8,2 Гц, 1 Н) ; 9,40 (s, 1 Н)	492

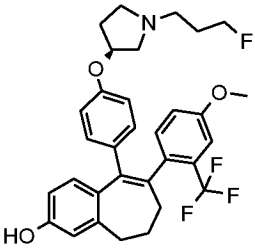
59		2-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-6-ил]-5-метоксибензонитрил	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,09 (m, 2 H) ; 2,14-2,26 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,80 (m, 3 H) ; 3,76 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 7,17 (dd, J=2,8 и 8,6 Гц, 1 H) ; 7,21 (d, J=2,8 Гц, 1 H) ; 7,33 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	513
----	--	---	---	--	-----

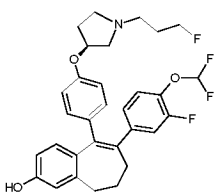
60		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-(2-(трифторметил)фенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7a]ннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,02-2,27 (m, 5 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,58-2,69 (m, 2 H) ; 2,77 (m, 1 H) ; 2,85 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 4 H) ; 6,70 (m, 3 H) ; 7,14 (d, J=8,2 Гц, 1 H) ; 7,32-7,45 (m, 2 H) ; 7,69 (d, J=8,2 Гц, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	526
61		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7a]ннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03-2,24 (m, 5 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,58-2,69 (m, 2 H) ; 2,77 (m, 1 H) ; 2,85 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 4 H) ; 6,70 (m, 3 H) ; 7,14 (d, J=8,2 Гц, 1 H) ; 7,32-7,45 (m, 2 H) ; 7,69 (d, J=8,2 Гц, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	544

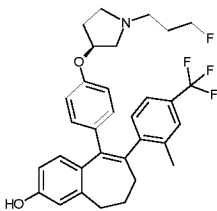
		2- (трифторметил)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		Гц, 2 Н) ; 2,54 (m, 1 Н) ; 2,63 (m, 2 Н) ; 2,73-2,80 (m, 2 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,55 (m, 2 Н) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 7,20 (dd, J=6,0 и 8,8 Гц, 1 Н) ; 7,32 (dt, J=2,8 и 8,8 Гц, 1 Н) ; 7,60 (dd, J=2,8 и 9,6 Гц, 1 Н) ; 9,41 (s, 1 Н)	
62		6-(4-этоксидифторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-	А	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,30 (t, J=7,0 Гц, 3 Н) ; 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,11-2,23 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,60-2,71 (m,	538

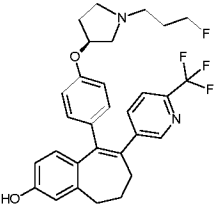
		бензо[7]а ннулен-2- ол		3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,5 Гц, 1 H) ; 4,04 (q, J=7,0 Гц, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,2 и 47,6 Гц, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,92 (dd, J=7,4 и 11,2 Гц, 1 H) ; 7,00 (dd, J=7,0 и 11,8 Гц, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
63		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- (4- метокси- 2- метилфени л)-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а	В	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,92-2,30 (m, 8 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,89 (m, 2 H) ; 3,09-3,40 (m, 4 H) ; 3,67 (m, 2 H) ; 3,70 (s, 3 H) ; 4,52 (td, J=5,7 и 47,0 Гц, 2 H) ; 4,95-5,08 (m, 1 H) ; 6,63 (dd, J=2,6 и 8,5 Гц, 1 H) ; 6,68 (d,	530

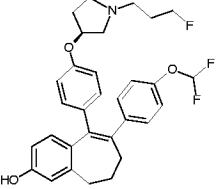
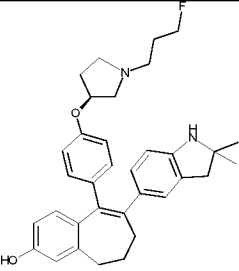
		ннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид		$J=9,0$ Гц, 2 Н) ; 6,70 (d, $J=2,6$ Гц, 1 Н) ; 6,73 (d, $J=9,0$ Гц, 2 Н) ; 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1 Н) ; 6,97 (d, $J=8,5$ Гц, 1 Н) ; 7,84 (dd, $J=1,9$ и 8,0 Гц, 1 Н) ; 7,90 (d, $J=1,9$ Гц, 1 Н) ; 10,30 (s, 0,5 Н) ; 10,64 (s, 0,5 Н) ; 12,86 (s, 1 Н)	
4		6-(2,4-диметоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 1,99 (m, 2 Н) ; 2,09 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,59-2,71 (m, 3 Н) ; 2,78 (dd, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,70 (s, 6 Н) ; 4,46 (td, $J=6,1$	518

				и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,29 (dd, J=2,5 и 8,5 Гц, 1 Н) ; 6,49 (d, J=2,5 Гц, 1 Н) ; 6,54 (d, J=1,5 Гц, 2 Н) ; 6,56 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,68 (t, J=1,5 Гц, 1 Н) ; 6,70 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,75 (d, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 9,30 (s, 1 Н)	
65		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л)пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [4- метокси- 2- (трифторм етил)фени л]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,65 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,00- 2,25 (m, 5 Н) ; 2,37 (m, 1 Н) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 2 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,72-2,81 (m, 2 Н) ; 3,78 (s, 3 Н) ; 4,45 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,70 (m, 1 Н) ; 6,55	556

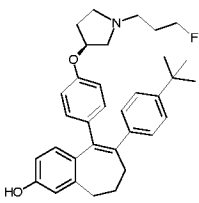
		ол		(s, 2 H) ; 6,59 (d, J= 8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J= 8,8 Гц, 2 H) ; 7,00 (dd, J=2,8 и 8,7 Гц, 1 H) ; 7,17 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 7,27 (d J=2,8 Гц, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
66		6-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15-2,28 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H)	542

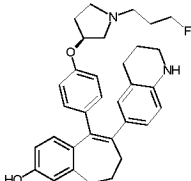
				; 6,96 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 7,07-7,18 (m, 2 H) ; 7,19 (t, J=73,8 Гц, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
67		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- [2-метил- 4- (трифторм етил) фени л]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,01- 2,25 (m, 5 H) ; 2,21 (s, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59-2,81 (m, 4 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 4 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 7,22 (dd, J=3,0 и 8,6 Гц, 1 H) ; 7,38 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 7,47 (s, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	540

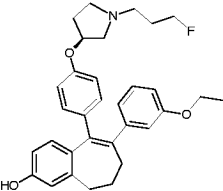
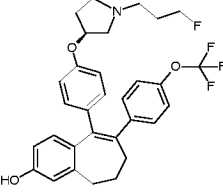
68		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [6- (трифторм етил)-3- пиридил]- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,31 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1 H) ; 7,83 (dd, J=2,5 и 8,2 Гц, 1 H) ; 8,40 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 9,50 (s, 1 H)	527
----	--	---	--	-----

69		6-[4-(дифторметокси)фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,05-2,29 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,55 (d, J=1,5 Гц, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (s, 1 H) ; 6,97 (d, J=8,5 Гц, 2 H) ; 7,25 (d, J=8,5 Гц, 2 H) ; 7,29 (t, J=74,5 Гц, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	524
70		6-(2,2-диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(4S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-4-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,13 (m, 2 H) ; 1,18 (s, 6 H) ; 1,65-	527

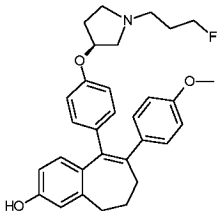
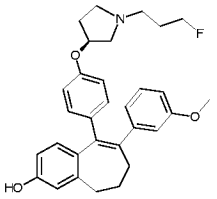
		(3-фторпропил) пирролин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		1,88 (m, 3 H) ; 2,01 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,33-2,70 (m, 7 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 5,34 (s, 1 H) ; 6,19 (d, J=8,0 Гц, 1 H) ; 6,48-6,75 (m, 9 H) ; 9,28 (s, 1 H)	
71		6-(6-этокси-2-фтор-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 0,77 (t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,71 (m, 1 H) ; 1,81 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,17 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,22 (m, 1 H) ; 2,35-2,93 (m, 6 H) ; 2,68 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 4,18 (q, J=7,1 Гц, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,59	521

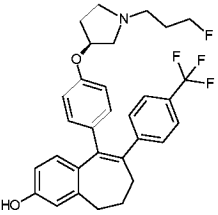
				(d, J=8,3 Гц, 1 Н) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,58 (dd, J=8,3 и 10,2 Гц, 1 Н) ; 9,42 (s, 1 Н)	
72		6-(4- трет- бутилфени л)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,21 (s, 9 Н) ; 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,25 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 3 Н) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,55 (m, 2 Н) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 Н)	514

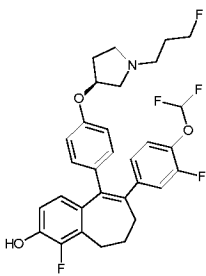
				; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,03 (d, J=8,6 Гц, 2 H) ; 7,18 (d, J=8,6 Гц, 2 H) ; 9,35 (s, 1 H)	
73		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (1,2,3,4- тетрагидр охинолин- 6-ил)- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,65-1,88 (m, 5 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,43-2,52 (m, 4 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,59-2,69 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,10 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 5,52 (s, 1 H) ; 6,17 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 6,52 (m, 2 H) ; 6,59-6,66 (m, 5 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 9,28 (s, 1 H)	513

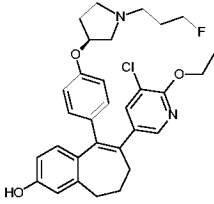
74		6-(3-этоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,20 (t, J=7,1 Гц, 3 H); 1,69 (m, 1 H); 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,04 (m, 2 H); 2,19 (m, 1 H); 2,25 (t, J=7,0 Гц, 2 H); 2,39 (m, 1 H); 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H); 2,54 (m, 1 H); 2,66 (m, 3 H); 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H); 3,82 (q, J=7,1 Гц, 2 H); 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H); 4,75 (m, 1 H); 6,55 (m, 2 H); 6,59-6,71 (m, 6 H); 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 7,07 (t, J=8,0 Гц, 1 H); 9,37 (s, 1 H)	502
75		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропи	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,28 (t, J=7,0 Гц, 6 H)	542

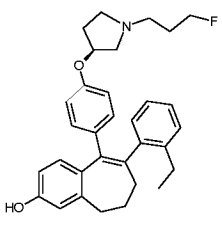
		л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- [4- (трифторм етокси) фе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,41 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,57 (m, 1 H) ; 2,68 (m, 1 H) ; 2,78 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,82 (m, 1 H) ; 4,17 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,79 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 7,03 (ddd, J=1,3 и 2,8 и 8,6 Гц, 1 H) ; 7,16 (d, J=2,8 Гц, 1 H) ; 7,18 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 7,28 (d, J=8,9 Гц, 2 H)	
--	--	---	--	--	--

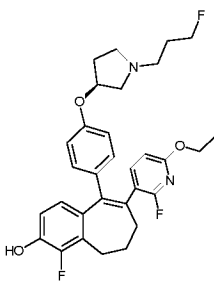
76		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролин-3-ил]оксибензил]-6-(4-метоксибензил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,23 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,69 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,7 Гц, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,72 (m, 4 H) ; 7,04 (d, J=8,7 Гц, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	488
77		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролин-3-ил]оксибензил]-6-(4-метоксибензил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m,	488

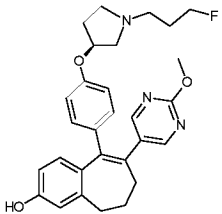
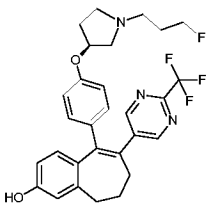
		ил]оксифе нил]-6- (3- метоксифе нил)-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,26 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,60-2,71 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,49 (s, 3 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,62-6,70 (m, 4 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,08 (m, 1 Н) ; 9,38 (s, 1 Н)	
78		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [4- (трифторм	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,29 (m, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,48-	526

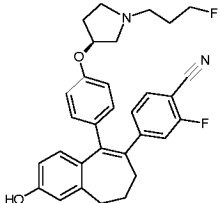
		етил)фени л]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		2,55 (m, 3 H) ; 2,60-2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2 H) ; 7,52 (d, J=8,3 Гц, 2 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
79		6-[4- (дифторме токси)-3- фторфенил]-1-фтор- 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ;	560

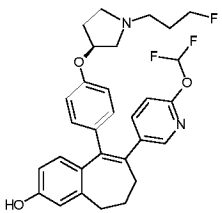
				6,40 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (t, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,98 (dd, J=2,5 и 8,5 Гц, 1 H) ; 7,10-7,18 (m, 2 H) ; 7,19 (t, J=73,5 Гц, 1 H) ; 9,87 (m, 1 H)	
80		6-(5-хлор-6-этокси-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,15-2,18 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,57 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и	537

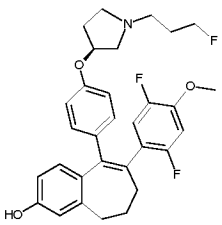
				47,5 Гц, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,60 (d, J=2,4 Гц, 1 H) ; 7,80 (d, J=2,4 Гц, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	
81		6-(2- этилфенил)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,08 (t, J=7,6 Гц, 3 H) ; 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,01-2,22 (m, 5 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,58-2,82 (m, 6 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,98-7,05	486

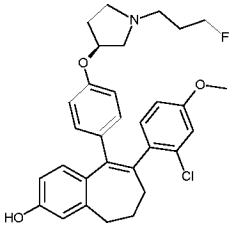
				(m, 2 H) ; 7,11 (m, 1 H) ; 7,18 (d, J=8,2 Гц, 1 H) ; 9,35 (s, 1 H)	
82		6-(6-этокси-2-фтор-3-пиридил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7a]ннулен-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,13-2,25 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,19 (q, J=7,1 Гц, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 6,60 (dd, J=1,4 и 8,3 Гц, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,74 (m, 3 H) ; 7,59 (dd, J=8,3 и 10,2	539

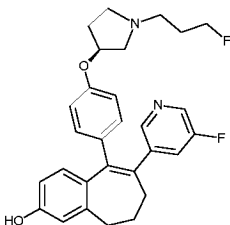
				Гц, 1 Н) ; 9,89 (m, 1 Н)	
83		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (2- метоксипи римидин- 5-ил)- 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,71 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,08 (m, 2 Н) ; 2,16- 2,30 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,48 (m, 2 Н) ; 2,56 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,68 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,86 (s, 3 Н) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,78 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 6,80 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 8,31 (s, 2 Н) ; 9,46 (s, 1 Н)	490
84		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67-1,86 (m, 3 Н) ; 2,10 (m, 2 Н) ; 2,21	528

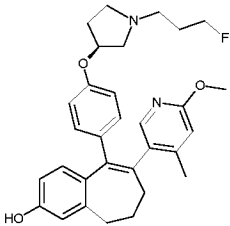
		дин-3-ил] оксифенил]-6-[2-(трифторметил) пиримидин-5-ил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		(m, 1 H) ; 2,30-2,58 (m, 6 H) ; 2,61-2,82 (m, 4 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 8,74 (s, 2 H) ; 9,56 (s, 1 H)	
85		2-фтор-4-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-6-ил] бензонитрил	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2	501

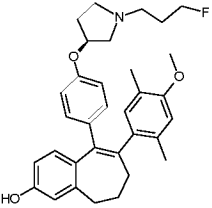
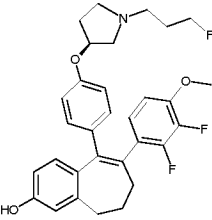
				(s, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,70 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 8,18 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 8,31 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 9,49 (s, 1 H)	
87		6-[6- (дифторме токси)-3- пиридил]- 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,78 (d,	525

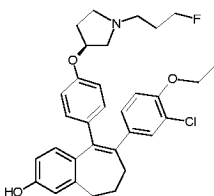
				$J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,91 (d, $J=8,6$ Гц, 1 Н) ; 7,62 (t, $J=73,1$ Гц, 1 Н) ; 7,68 (dd, $J=2,0$ и 8,6 Гц, 1 Н) ; 7,96 (d, $J=2,0$ Гц, 1 Н) ; 9,46 (s, 1 Н)	
88		6-(2,5- дифтор-4- метоксифе нил) -5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил] -8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,04 (m, 2 Н) ; 2,15 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, $J=3,0$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,60-2,72 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,79 (s, 3 Н) ; 4,48 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,62 (d, $J=8,8$	524

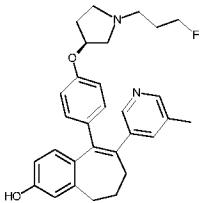
				Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,93 (dd, J=7,3 и 11,2 Гц, 1 Н) ; 6,99 (dd, J=7,1 и 12,1 Гц, 1 Н) ; 9,40 (s, 1 Н)	
89		6-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,12-2,23 (m, 3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,70-2,82 (m, 3 Н) ; 3,71 (s, 3 Н) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,72 (dd, J=2,6 и 8,8 Гц, 1 Н) ; 6,73 (d,	522

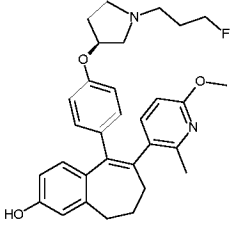
				$J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,97 (d, $J=2,6$ Гц, 1 Н) ; 7,00 (d, $J=8,8$ Гц, 1 Н) ; 9,38 (s, 1 Н)	
90		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (5-фтор- 3- пиридил) - 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,09 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,29 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, $J=3,1$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,61-2,72 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,76 (m, 1 Н) ; 6,58 (m, 2 Н) ; 6,66 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 6,77 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,52 (td, $J=2,9$ и 10,4	477

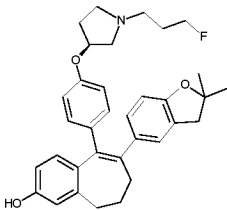
				Гц, 1 H) ; 8,09 (t, J=2,9 Гц, 1 H) ; 8,27 (d, J=2,9 Гц, 1 H) ; 9,48 (s, 1 H)	
91		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (6- метокси- 4-метил- 3- пиридил)- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03-2,23 (m, 5 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,64 (m, 2 H) ; 2,79 (m, 2 H) ; 3,75 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,57 (s, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,71 (s, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	503

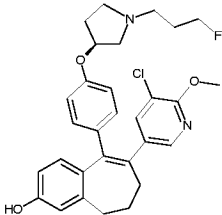
92		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропи-л)пирролидин-3-ил]оксифе-нил]-6-(4-метокси-2,5-диметилфе-нил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]а-ннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 1,98-2,22 (m, 5 H) ; 2,01 (s, 3 H) ; 2,04 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Гц, 2 H, 1 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,71 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,55 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,61 (s, 1 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,81 (s, 1 H) ; 9,34 (s, 1 H)	516
93		6-(2,3-дифтор-4-метоксифе-нил)-5-[4-[(3S)-	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц,	524

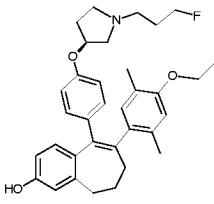
		анил)фени л]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		$J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, $J=3,2$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,60-2,71 (m, 3 Н) ; 2,78 (dd, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,60 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,71 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 2 Н) ; 7,50 (d, $J=8,4$ Гц, 2 Н) ; 9,46 (s, 1 Н)	
95		6-(3- хлор-4- этоксифен ил)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,31 (t, $J=7,1$ Гц, 3 Н) ; 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,15-2,27 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,48 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, $J=3,1$ и 10,4	536

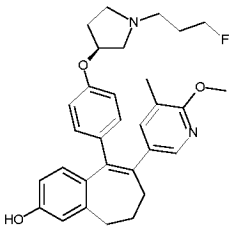
		ннулен-2- ол		Гц, 1 Н) ; 2,66 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,03 (q, J=7,1 Гц, 2 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,54 (s, 2 Н) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,69 (s, 1 Н) ; 6,75 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,92 (d, J=8,6 Гц, 1 Н) ; 7,03 (dd, J=2,6 и 8,6 Гц, 1 Н) ; 7,11 (d, J=2,6 Гц, 1 Н) ; 9,38 (s, 1 Н)	
96		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (5-метил- 3- пиридил) - 8,9- дигидро- 7Н-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,20 (s, 3 Н) ; 2,26 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd,	473

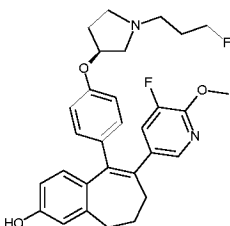
		бензо[7]аннулен-2-ол		$J=3,0$ и $10,4$ Гц, 1 H) ; $2,61-2,71$ (m, 3 H) ; $2,80$ (dd, $J=6,4$ и $10,4$ Гц, 1 H) ; $4,47$ (td, $J=6,1$ и $47,5$ Гц, 2 H) ; $4,75$ (m, 1 H) ; $6,57$ (m, 2 H) ; $6,63$ (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; $6,70$ (s, 1 H) ; $6,74$ (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; $7,42$ (t, $J=2,3$ Гц, 1 H) ; $8,01$ (d, $J=2,3$ Гц, 1 H) ; $8,10$ (d, $J=2,3$ Гц, 1 H) ; $9,43$ (s, 1 H)	
97		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-(6-метокси-2-метил-3-пиридил)-8,9-бензо[7]аннулен-2-ол	А	$1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): $1,69$ (m, 1 H) ; $1,79$ (dm, $J=25,3$ Гц, 2 H) ; $2,03-2,24$ (m, 5 H) ; $2,20$ (s, 3 H) ; $2,38$ (m, 1 H) ; $2,47$ (t, $J=7,2$ Гц, 2 H) ; $2,52$ (m, 1 H) ; $2,62$ (m, 1 H) ; $2,71$ (t, $J=7,2$ Гц, 2	503

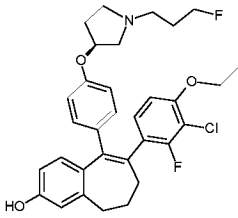
		дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		Н) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,77 (s, 3 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,51 (d, J=8,4 Гц, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,60 (d, J=9,0 Гц, 2 Н) ; 6,69 (d, J=9,0 Гц, 2 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1 Н) ; 9,41 (s, 1 Н)	
98		6-(2,2- диметил- 3Н- бензофура н-5-ил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,35 (s, 6 Н) ; 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,13- 2,25 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,60-2,71 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,84	528

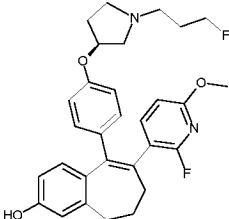
				(s, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,47 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 6,54 (m, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,81 (dd, J=2,5 и 8,3 Гц, 1 H) ; 6,91 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 9,33 (s, 1 H)	
99		6-(5- хлор-6- метокси- 3- пиридил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,33 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,3 Гц, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 и 10,5 Гц, 1 H) ; 2,61-2,70 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,1 и 10,5 Гц, 1 H) ; 3,86	523

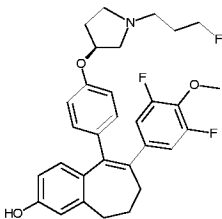
				(s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,79 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 7,61 (dd, J=2,3 Гц, 1 H) ; 7,82 (d, J=2,3 Гц, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
100		6-(4- этокси- 2,5- диметилфе нил)-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,01 (s, 6 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (m, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ;	530

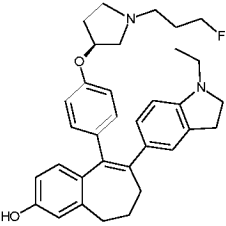
				3,95 (m, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,53 (s, 2 H) ; 6,55 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,60 (s, 1 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (t, J=1,0 Гц, 1 H) ; 6,80 (s, 1 H) ; 9,33 (s, 1 H)	
101		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (6- метокси- 5-метил- 3- пиридил) - 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (s, 3 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15- 2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,79 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76	503

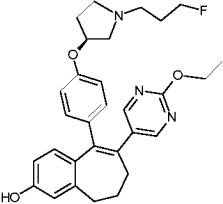
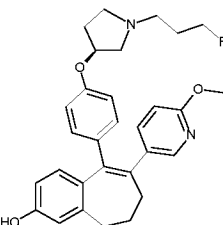
				(m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,32 (d, J=3,0 Гц, 1 H) ; 7,67 (d, J=3,0 Гц, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
102		6-(5-фтор-6-метокси-3-пиридил) - 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,13-2,28 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,86 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1	507

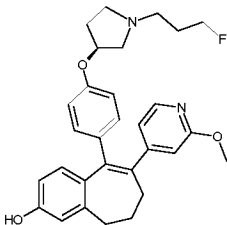
				H) ; 6,79 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,42 (dd, J=2,0 и 11,9 Гц, 1 H) ; 7,68 (d, J=2,0 Гц, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	
103		6-(3-хлор-4-этокси-2-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,81 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,16-2,23 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,68 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,10 (q, J=7,2 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,63 (d, J=8,8 Гц, 2	554

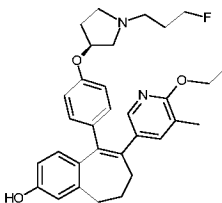
				H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,83 (d, J=9,0 Гц, 1 H) ; 7,03 (t, J=9,0 Гц, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
104	 <chem>O=C1C=CC2=C(C(=C1)OC3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CN(CC(F)F)CC4)C5=CC=C(NC(=C5)OC)C(F)=C5</chem>	6-(2-фтор-6-метокси-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,13-2,25 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,1 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,60-2,71 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,78 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,2 Гц, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d,	507

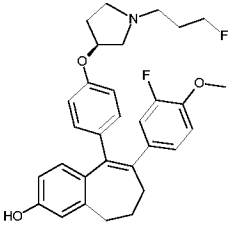
				$J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,59 (dd, $J=8,2$ и 10,1 Гц, 1 Н) ; 9,44 (s, 1 Н)	
105		6-(3,5- дифтор-4- метоксифе нил)-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,21 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,53 (dd, $J=3,2$ и 10,5 Гц, 1 Н) ; 2,66 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, $J=6,2$ и 10,5 Гц, 1 Н) ; 3,85 (s, 3 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,79 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,76 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,83 (d, $J=10,0$ Гц, 2 Н) ; 9,44 (s, 1 Н)	524

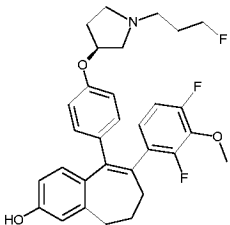
106		6-(1-этилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7a]ннулен-2-ол	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,07 (t, J=7,4 Гц, 3 H); 1,70 (m, 1 H); 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,00 (m, 2 H); 2,20 (m, 3 H); 2,38 (m, 1 H); 2,47 (m, 2 H); 2,54 (m, 1 H); 2,65 (m, 3 H); 2,74 (t, J=7,2 Гц, 2 H); 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H); 3,02 (q, J=7,4 Гц, 2 H); 3,22 (t, J=7,2 Гц, 2 H); 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H); 4,75 (m, 1 H); 6,25 (d, J=8,2 Гц, 1 H); 6,52 (s, 2 H); 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,65 (s, 1 H); 6,73 (m, 3 H); 6,81 (s, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	527
-----	--	---	--	-----

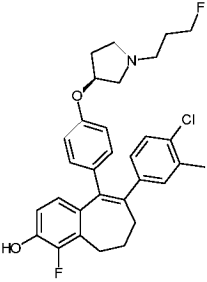
107		6-(2-этоксипиримидин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7a]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3 H); 1,65-1,88 (m, 3 H); 2,08 (m, 2 H); 2,16-2,29 (m, 3 H); 2,35-2,58 (m, 4 H); 3,68 (m, 3 H); 2,80 (m, 1 H); 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2 H); 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H); 4,78 (m, 1 H); 6,57 (s, 2 H); 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,71 (s, 1 H); 6,80 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 8,29 (s, 2 H); 9,46 (s, 1 H)	504
108		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-(6-метокси-3-оксо-1-фенил-1,3-дигидроисобензофуран-2-ил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7a]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H); 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,05 (m, 2 H); 2,15-2,27 (m, 3 H); 2,38 (m, 1 H); 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H); 2,54 (s, 3 H)	489

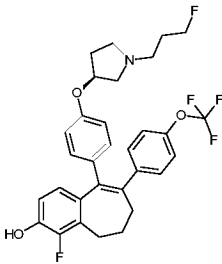
		пиридил) – 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		(dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,3 Гц, 1 Н) ; 3,78 (s, 3 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,56 (s, 2 Н) ; 6,63 (m, 3 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,75 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,45 (dd, J=2,5 и 8,7 Гц, 1 Н) ; 7,89 (d, J=2,5 Гц, 1 Н) ; 9,40 (s, 1 Н)	
109		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (2- метокси- 4- пиридил) – 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,02 (m, 2 Н) ; 2,15- 2,27 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,5 Гц, 1 Н) ; 2,64 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н)	489

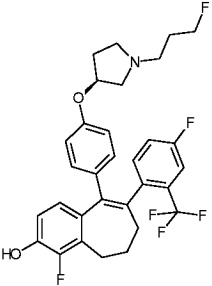
		ннулен-2- ол		; 3,76 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,51 (s, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,67 (m, 3 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,92 (d, J=5,4 Гц, 1 H) ; 9,47 (s, 1 H)	
110		6-(6- этокси-5- метил-3- пиридил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,36 (t, J=7,3 Гц, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,02 (s, 3 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,15-2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,1 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,22 (q, J=7,3 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и	517

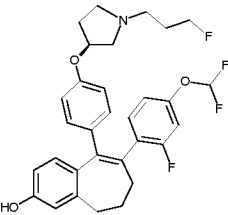
				47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,79 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,32 (d, J=2,6 Гц, 1 H) ; 7,62 (d, J=2,6 Гц, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
111		6-(3- фтор-4- метоксифе нил)-5- [4-[(3S) - 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,15- 2,27 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (m, dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,77 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,63 (d, J=8,8 Гц, 2	506

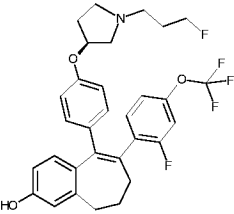
				H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,86,85-6,92 (m, 2 H) ; 6,95 (t, J=8,7 Гц, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
112		6-(2,4- дифтор-3- метоксифе нил)-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,69 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,74 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,71 (m, 3 H) ; 6,90 (ddd, J=6,2 и 8,5 и 9,0 Гц, 1	524

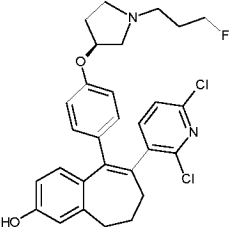
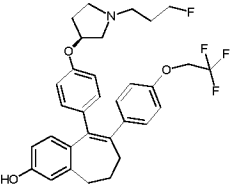
				H) ; 6,98 (ddd, J=2,2 и 9,0 и 11,0 Гц, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
113		6-(4-хлор-3-метилфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,20 (s, 3 H) ; 2,26 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,73-2,82 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (t, J=8,7 Гц, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,91 (dd, J=2,5 и 8,5 Гц,	524

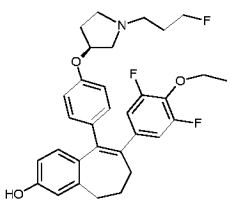
				1 H) ; 7,13 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 7,18 (d, J=8,5 Гц, 1 H) ; 9,80 (m, 1 H)	
114		1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролин-3-ил]оксифенил]-6-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7а]ннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 7,15 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 7,23 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 9,79 (s, 1 H)	560

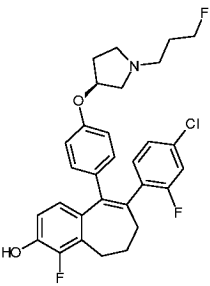
115		1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59-2,81 (m, 3 H) ; 2,99 (s, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,60 (d, J= 8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (d, J= 8,8 Гц, 2 H) ; 6,74 (t, J=8,6 Гц, 1 H) ; 7,21 (dd, J=6,0 и 8,9 Гц, 1 H) ; 7,32 (dt J=3,0 и 8,9 Гц, 1 H) ; 7,60 (dd, J=3,0 и 9,5 Гц, 1 H) ; 9,80 (s, 1 H)	562
-----	--	---	--	-----

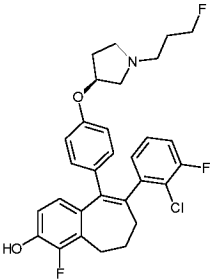
116		6-[4-(дифторметокси)-2-фторфенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,12-2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,59-2,72 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,87 (dd, J=2,7 и 8,7 Гц, 1 H) ; 6,97 (dd, J=2,7 и 10,7 Гц, 1 H) ; 7,20 (t, J=8,7 Гц, 1 H) ; 7,23 (t, J=73,8 Гц, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	542
-----	--	---	---	--	-----

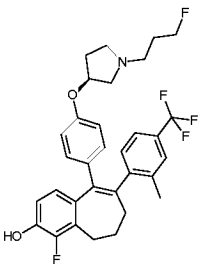
117		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [2-фтор- 4- (трифторм етокси)фе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 7,08 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 7,22 (d, J=10,2 Гц, 1 H) ; 7,29 (t, J=8,6 Гц, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	560
-----	--	---	--	-----

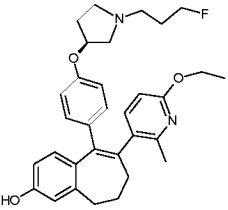
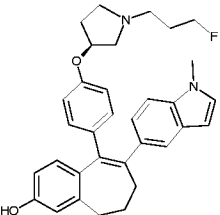
118		6-(2,6-дихлор-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,03-2,17 (m, 5 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,63 (m, 1 Н) ; 2,78 (m, 3 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,41 (d, J=8,7 Гц, 1 Н) ; 7,68 (d, J=8,7 Гц, 1 Н) ; 9,99 (s, 1 Н)	527
119		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-[4-(4-(трифторметил)оксибензил)оксибензил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,71 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,02 (m, 2 Н) ; 2,13-2,27 (m, 3 Н) ; 2,40 (m, 1 Н) ;	556

		(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		2,48 (m, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,68 (q, J=8,9 Гц, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,85 (d, J=9,0 Гц, 2 H) ; 7,08 (d, J=9,0 Гц, 2 H) ; 9,34 (s, 1 H)	
120		6-(4-этокси-3,5-дифторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]а	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,34 (t, J=7,2 Гц, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,27 - 2,37 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,67	538

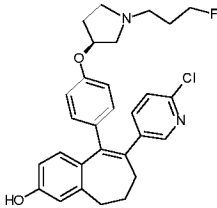
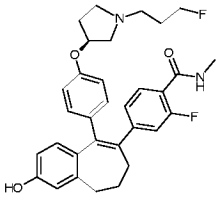
		ннулен-2- ол		(m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,09 (q, J=7,2 Гц, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,82 (d, J=9,9 Гц, 2 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
121		6-(4- хлор-2- фторфенил) -1-фтор- 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил] -8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,42 (d, J=8,0	528

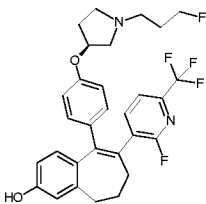
				Гц, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 7,12 (dd, J=2,5 и 8,3 Гц, 1 H) ; 7,20 (t, J=8,3 Гц, 1 H) ; 7,29 (dd, J=2,2 и 9,8 Гц, 1 H) ; 9,87 (s, 1 H)	
122		6-(2-хлор-3-фторфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7a]ннулен-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,77 (m, 2 H) ; 2,99 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,75 (t,	528

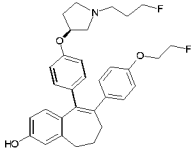
				$J=8,6$ Гц, 1 Н) ; 7,00 (m, 1 Н) ; 7,20 (m, 2 Н) ; 9,87 (s, 1 Н)	
123		1-фтор-5- [4-[(3S) - 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [2-метил- 4- (трифторм етил)фени л]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 Н) ; 1,78 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,07 (m, 2 Н) ; 2,18 (m, 3 Н) ; 2,22 (s, 3 Н) ; 2,35 (m, 1 Н) ; 2,43 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,51 (m, 1 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,77 (m, 1 Н) ; 2,87 (m, 2 Н) ; 4,46 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1 Н) ; 6,58 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,67 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,75 (t, $J=8,8$ Гц, 1 Н) ; 7,22 (dd, $J=3,1$ и 7,9 Гц, 1 Н) ; 7,38 (d, $J=7,9$ Гц, 1 Н) ; 7,48 (s, 1 Н)	558

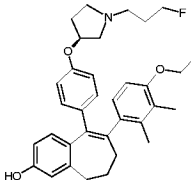
125		6-(6-этокси-2-метил-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,25 (t, J=7,1 Гц, 3 H); 1,69 (m, 1 H); 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,03-2,23 (m, 5 H); 2,15 (s, 3 H); 2,33-2,58 (m, 4 H); 2,60-2,73 (m, 4 H); 4,20 (q, J=7,1 Гц, 2 H); 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H); 4,72 (m, 1 H); 6,48 (d, J=8,7 Гц, 1 H); 6,55 (s, 2 H); 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,71 (s, 1 H); 7,32 (d, J=8,7 Гц, 1 H); 9,38 (s, 1 H)	517
126		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифе	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,66 (m, 1 H); 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,02 (m, 2 H); 2,17 (m,	511

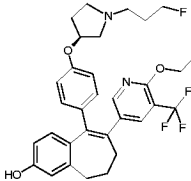
		нил]-6- (1- метилиндо л-5-ил) - 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		1 Н) ; 2,31 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,37 (m, 1 Н) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,61 (m, 1 Н) ; 2,69 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,76 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,71 (s, 3 Н) ; 4,45 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,69 (m, 1 Н) ; 6,27 (d, J=3,2 Гц, 1 Н) ; 6,63 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,65 (s, 2 Н) ; 6,69 (s, 1 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,93 (dd, J=1,8 и 8,6 Гц, 1 Н) ; 7,19 (d, J=8,6 Гц, 1 Н) ; 7,22 (d, J=3,2 Гц, 1 Н) ; 7,32 (d, J=1,8 Гц, 1 Н) ; 9,32 (s, 1 Н)	
--	--	---	--	--	--

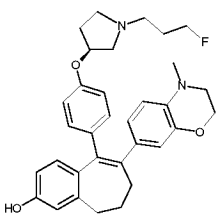
127		6-(6-хлор-3-пиридил) - 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,21 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,35-2,59 (m, 4 H) ; 2,69 (m, 3 H) ; 2,81 (m, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J= 8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,34 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 7,62 (dd, J=2,6 и 8,3 Гц, 1 H) ; 8,08 (d, J=2,6 Гц, 1 H) ; 9,46 (s, 1 H)	493
128		2-фтор-4-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15-	: 533

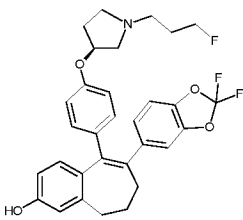
		ил]оксифе нил]-2- гидрокси- 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-6- ил]-N- метилбенз амид		2,30 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,74 (d, J=4,8 Гц, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,98 (dd, J=1,6 и 4,8 Гц, 1 H) ; 7,01 (s, 1 H) ; 7,42 (t, J=8,1 Гц, 1 H) ; 8,09 (m, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
129		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л)пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6-	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,26 (t,	545

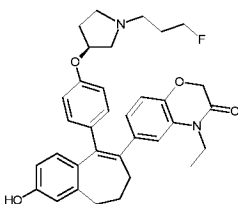
		[2-фтор-6-(трифторметил)-3-пиридил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		$J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,40 (m, 1 Н) ; 2,48 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,54 (m, 1 Н) ; 2,66 (m, 1 Н) ; 2,71 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,79 (m, 1 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,59 (s, 2 Н) ; 6,66 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,72 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,74 (s, 1 Н) ; 7,74 (dd, $J=17$ и 8,2 Гц, 1 Н) ; 8,02 (t, $J=8,2$ Гц, 1 Н) ; 9,50 (s, 1 Н)	
130		6-[4-(2-фторэтокси)фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,15- 2,27 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, $J=3,0$ и	520

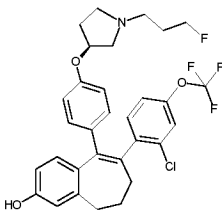
		7H-бензо[7]аннулен-2-ол		10,4 Гц, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,16 (dm, J=30,3 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,69 (dm, J=48,6 Гц, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,76 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 7,04 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
131		6-(4-этокси-2,3-диметилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 0,80 (t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,03 (s, 3 H) ; 2,10 (s, 3 H) ; 2,12-2,22 (m, 3 H) ; 2,25-2,58 (m, 4 H) ;	530

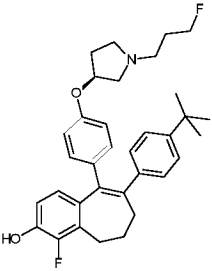
		7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		2,63 (m, 2 H) ; 2,79 (m, 2 H) ; 3,92 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 9,30 (s, 1 H)	
132		6-[6-этокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,60-2,71 (m, 3	571

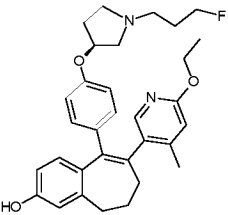
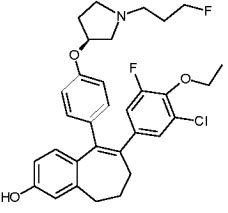
				H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,71 (m, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,68 (d, J=2,7 Гц, 1 H) ; 8,15 (d, J=2,7 Гц, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
133		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-(4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-ил)-8,9-дигидро-7H-бензо[5,6-b]пиридин-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 (m, 1 H) ; 1,81 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,15-2,25 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,60-2,71 (m, 3 H) ; 2,76 (s, 3 H) ; 2,81 (dd, J=6,4 и 10,4	529

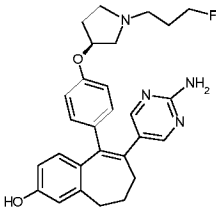
		бензо[7]а ннулен-2- ол		Гц, 1 Н) ; 3,17 (m, 2 Н) ; 4,12 (m, 2 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,42 (d, J=2,2 Гц, 1 Н) ; 6,47 (d, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 6,52 (s, 2 Н) ; 6,53 (dd, J=2,2 и 8,5 Гц, 1 Н) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,65 (s, 1 Н) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 9,28 (s, 1 Н)	
134		6-(2,2- дифтор- 1,3- бензодиок сол-5- ил)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,25 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,61-2,71 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd,	538

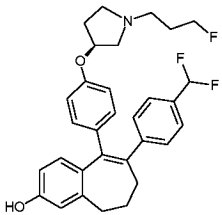
		ол		$J=6,4$ и $10,4$ $\Gamma_{\text{ц}}, 1 \text{ H}$; $4,47$ $(\text{td}, J=6,1$ и $47,5 \Gamma_{\text{ц}}, 2 \text{ H})$; $4,75 (\text{m}, 1 \text{ H})$; $6,56 (\text{s}, 2 \text{ H})$; $6,64 (\text{d}, J=8,8$ $\Gamma_{\text{ц}}, 2 \text{ H})$; $6,70$ $(\text{s}, 1 \text{ H})$; $6,75$ $(\text{d}, J=8,8 \Gamma_{\text{ц}}, 2$ $\text{H})$; $6,92 (\text{dd},$ $J=2,0$ и $8,5 \Gamma_{\text{ц}},$ $1 \text{ H})$; $7,25 (\text{d},$ $J=2,0 \Gamma_{\text{ц}}, 1 \text{ H})$; $7,28 (\text{d},$ $J=8,5 \Gamma_{\text{ц}}, 1 \text{ H})$; $9,39 (\text{s}, 1 \text{ H})$	
135		4-этил-6- [5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-2- гидрокси- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-6- ил]-1,4- бензоксаз ин-3-он	А	1H ЯМР (400 $\text{M}\Gamma_{\text{ц}}, \text{DMSO-d}_6, \delta$ ppm): $0,80 (\text{t},$ $J=7,1 \Gamma_{\text{ц}}, 3 \text{ H})$; $1,68 (\text{m}, 1 \text{ H})$; $1,79 (\text{dm},$ $J=25,3 \Gamma_{\text{ц}}, 2 \text{ H})$; $2,05 (\text{m}, 2 \text{ H})$; $2,19 (\text{m}, 1 \text{ H})$; $2,28 (\text{t},$ $J=7,0 \Gamma_{\text{ц}}, 2 \text{ H})$; $2,39 (\text{m}, 1 \text{ H})$; $2,46 (\text{t},$ $J=7,2 \Gamma_{\text{ц}}, 2 \text{ H})$; $2,53 (\text{m}, 1 \text{ H})$; $2,60-2,72 (\text{m},$ $3 \text{ H})$; $2,79$ $(\text{dd}, J=6,4$ и	557

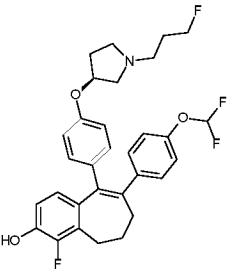
				10,4 Гц, 1 H) ; 3,67 (q, J=7,1 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,55 (s, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,82 (s, 1 H) ; 6,85 (s, 2 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
136		6-[2- хлор-4- (трифторм етокси)фе нил]-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,78 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2	576

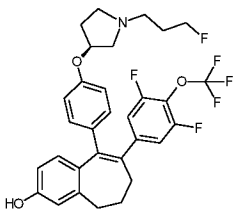
				$J=8,4$ Гц, 2 Н) ; 7,19 (t, $J=72,5$ Гц, 1 Н) ; 9,38 (s, 1 Н)	
138		6-(4- трет- бутилфени л)-1- фтор-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,22 (s, 9 Н) ; 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,25 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,65 (m, 1 Н) ; 2,77 (m, 3 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,39 (d, $J=8,5$ Гц, 1 Н) ; 6,59 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,72 (m, 3 Н) ; 7,04 (d, $J=8,5$ Гц, 2 Н) ; 7,19 (d, $J=8,5$ Гц, 2 Н) ; 9,74 (s, 1 Н)	532

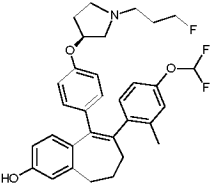
139		6-(6-этокси-4-метил-3-пиридил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3 H); 1,69 (m, 1 H); 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,01-2,25 (m, 5 H); 2,12 (s, 3 H); 2,35-2,88 (m, 8 H); 4,19 (m, 2 H); 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H); 4,74 (m, 1 H); 6,54 (s, 2 H); 6,56 (s, 2 H); 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 H); 6,71 (s, 1 H); 7,70 (s, 1 H); 9,38 (s, 1 H)	517
140		6-(3-хлор-4-этокси-5-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифе	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3 H); 1,70 (m, 1 H); 1,81 (dm, J=25,3 Гц, 2 H); 2,05 (m, 2 H); 2,15-2,17 (m, 3 H); 2,39 (m, 1 H); 2,46 (t,	554

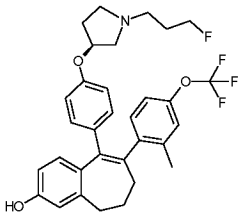
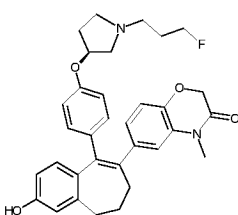
		нил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,05 (q, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,78 (m, 1 Н) ; 6,56 (m, 2 Н) ; 6,67 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,68 (s, 1 Н) ; 6,75 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,97 (dd, J=2,5 и 12,5 Гц, 1 Н) ; 6,99 (t, J=2,5 Гц, 1 Н) ; 9,42 (s, 1 Н)	
141		6-(2-аминопири-мидин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропи-л)пирроли-дин-3-ил]оксифе-нил]-8,9-дигидро-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,08 (m, 2 Н) ; 2,17-2,26 (m, 3 Н) ; 2,40 (m, 1 Н) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,57 (dd, J=3,0 и	475

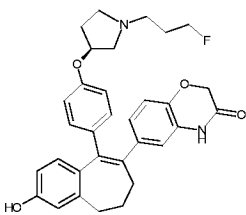
		7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		10,4 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 3 Н) ; 2,82 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,78 (m, 1 Н) ; 6,43 (s, 2 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,68 (s, 1 Н) ; 6,69 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,81 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,95 (s, 2 Н) ; 9,34 (s, 1 Н)	
142		6-[4-(дифторметил)фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,04 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,29 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,48 (m, 2 Н) ; 2,55 (m, 1 Н) ; 2,68 (m, 3 Н) ; 2,80 (m, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,56 (s, 2 Н) ; 6,61	508

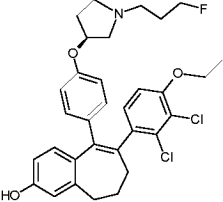
				(d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,92 (t, J=56,1 Гц, 1 H) ; 7,24 (d, J=8,3 Гц, 2 H) ; 7,36 (d, J=8,3 Гц, 2 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
143		6-[4-(дифторметокси)фенил]-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,26 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,78 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (d,	542

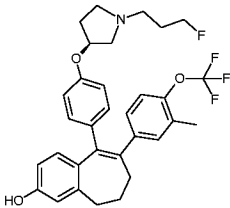
				$J=8,8$ Гц, 3 Н) ; 6,98 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,18 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,19 (t, $J=74,3$ Гц, 1 Н) ; 9,80 (s, 1 Н)	
144		6-[3,5- дифтор-4- (трифторм етокси) фе нил]-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,06 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,25 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,53 (dd, $J=3,0$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,67 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,79 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,69 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 6,76 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н)	578

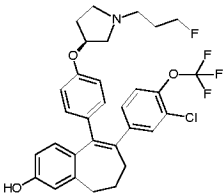
				; 7,10 (d, J=9,8 Гц, 2 Н) ; 9,48 (s, 1 Н)	
145		6-[4-(дифторметокси)-2-метилфенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропи- л) пирролидин-3-ил]оксифе- нил]-8,9-дигидро- 7Н-бензо[7]а- ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,02- 2,23 (m, 5 Н) ; 2,12 (s, 3 Н) ; 2,37 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,59-2,81 (m, 4 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,56 (s, 2 Н) ; 6,58 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,69 (s, 1 Н) ; 6,83 (dd, J=2,5 и 8,7 Гц, 1 Н) ; 6,91 (d, J=2,5 Гц, 1 Н) ; 7,05 (d, J=8,7 Гц, 1 Н) ; 7,15 (t, J=74,5 Гц, 1 Н) ; 9,38 (s, 1 Н)	538

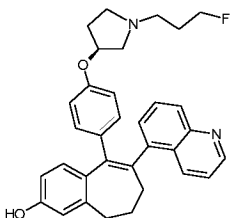
146		5-[4- [(3S)-1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- [2-метил- 4- (трифторм етокси) фе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,02- 2,13 (m, 5 H) ; 2,16 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,59-2,81 (m, 4 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,01 (d, J=9,1 Гц, 1 H) ; 7,10 (d, J=2,8 Гц, 1 H) ; 7,12 (dd, J=2,9 и 9,1 Гц, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	556
147		6-[5-[4- [(3S)-1-(3- фторпропи л) пирроли	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц,	543

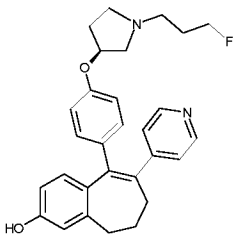
		дин-3- ил]оксифе нил]-2- гидрокси- 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-6- ил]-4- метил- 1,4- бензоксаз ин-3-он		2 Н) ; 2,04 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,29 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (m, 1 Н) ; 2,68 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,00 (s, 3 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,59 (s, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,58 (m, 2 Н) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,69 (m, 1 Н) ; 6,77 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,79 (m, 2 Н) ; 6,82 (s, 1 Н) ; 9,39 (s, 1 Н)	
148		6-[5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-2- гидрокси-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,48 (t,	529

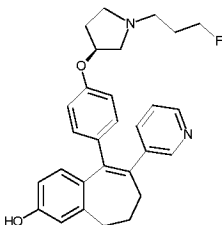
		8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-6- ил]-4Н- 1,4- бензоксаз ин-3-он		$J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, $J=3,0$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 3 Н) ; 2,80 (d, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,51 (s, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,62 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,64 (s, 1 Н) ; 6,68-6,76 (m, 5 Н) ; 9,38 (s, 1 Н) ; 10,51 (s, 1 Н)	
149		6-(2,3- дихлор-4- этоксифен ил)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,31 (t, $J=7,1$ Гц, 3 Н) ; 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,07 (m, 2 Н) ; 2,12-2,25 (m, 3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,42- 2,56 (m, 3 Н) ; 2,60-2,85 (m, 4 Н) ; 4,08 (m, 2 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5	570

				Гц, 2 Н) ; 4,72 (m, 1 Н) ; 6,56 (s, 2 Н) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,92 (d, J=8,9 Гц, 1 Н) ; 7,02 (d, J=8,9 Гц, 1 Н) ; 9,40 (s, 1 Н)	
150		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-[3-метил(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,13 (s, 3 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,26 (m, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 3 Н) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,61 (d,	556

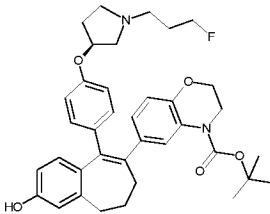
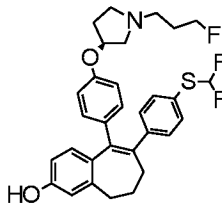
				J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (с, 1 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,00 (dd, J=2,3 и 8,5 Гц, 1 Н) ; 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 7,25 (d, J=2,3 Гц, 1 Н) ; 9,40 (с, 1 Н)	
151		6-[3- хлор-4- (трифторм етокси)фе нил]-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,08 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,28 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (m, 1 Н) ; 2,67 (m, 3 Н) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,77 (m, 1 Н) ; 6,58 (с, 2 Н) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (с, 1 Н) ; 6,74	576

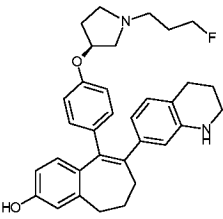
				(d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,19 (dd, J=2,2 и 8,6 Гц, 1 H) ; 7,34 (qd, J=1,6 и 8,6 Гц, 1 H) ; 7,36 (d, J=2,2 Гц, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	
152		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- (5- хинолил) - 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,57 (m, 1 H) ; 1,75 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 3 H) ; 2,21 (m, 1 H) ; 2,31 (m, 1 H) ; 2,36-2,52 (m, 4 H) ; 2,58 (m, 1 H) ; 2,69 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 2,90 (m, 1 H) ; 4,43 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,61 (m, 1 H) ; 6,43 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,61 (m, 4 H) ; 6,75 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 7,31 (d, J=7,8 Гц, 1 H) ; 7,48 (dd, J=4,5 и 8,5 Гц,	509

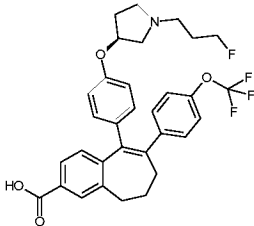
				1 H) ; 7,59 (m, 1 H) ; 7,82 (d, J=8,5 Гц, 1 H) ; 8,30 (d, J=8,9 Гц, 1 H) ; 8,84 (dd, J=2,0 и 4,5 Гц, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	
153		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- (4- пиридил) - 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,63 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d,	459

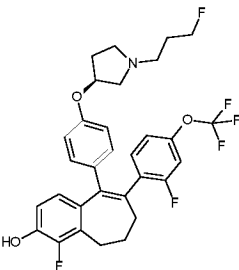
				$J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,08 (d, $J=6,3$ Гц, 2 Н) ; 8032 (d, $J=6,3$ Гц, 2 Н) ; 9,48 (s, 1 Н)	
154		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (3- пиридил) - 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,29 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, $J=3,0$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,60-2,72 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,62 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 6,74 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,22 (dd, $J=5,0$ и 8,3 Гц,	459

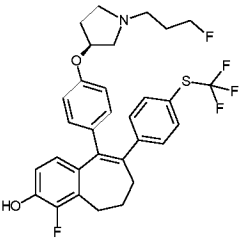
				1 H) ; 7,57 (td, J=2,3 и 8,3 Гц, 1 H) ; 8,23 (d, J=2,3 Гц, 1 H) ; 8,27 (dd, J=2,3 и 5,0 Гц, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	
155		6-[2-хлор-6-(трифторметил)-3-пиридил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,06-2,31 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J= 8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (m, 3 H) ; 7,78 (d, J=9,0 Гц, 1 H) ; 7,89 (d, J=9,0 Гц, 1 H) ; 9,49 (s, 1 H)	561

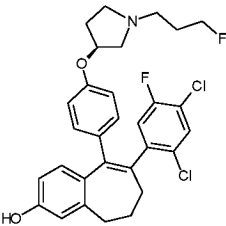
156		трет- бутил-6- [5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-2- гидрокси- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-6- ил]-2,3- дигидро- 1,4- бензоксаз ин-4- карбоксил ат	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,34 (s, 9 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,13- 2,27 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,71 (t, J=4,5 Гц, 2 H) ; 4,15 (t, J=4,5 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,54 (m, 2 H) ; 6,58-6,65 (m, 4 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,58 (s, 1 H) ; 9,32 (s, 1 H)	615
157		6-[4- (дифторме тилсульфа нил) фенил]-5-[4-	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц,	540

		[(3S) -1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил] -8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		2 Н) ; 2,04 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,27 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (m, 1 Н) ; 2,66 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,20 (d, J=8,6 Гц, 2 Н) ; 7,36 (d, J=8,6 Гц, 2 Н) ; 7,42 (t, J=56,1 Гц, 1 Н) ; 9,41 (s, 1 Н)	
158		5-[4- [(3S) -1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил] -6-	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,66-1,88 (m, 5 Н) ; 2,01 (m, 2 Н) ; 2,15 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,21 (m, 1 Н) ; 2,39 (m, 1	513

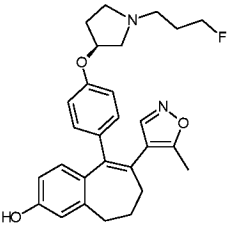
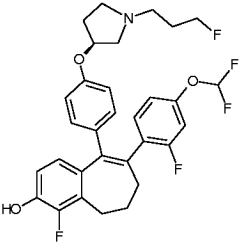
		(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол		Н) ; 2,43-2,79 (m, 8 Н) ; 2,80 (m, 1 Н) ; 3,10 (m, 2 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 5,40 (s, 1 Н) ; 6,15 (d, J=8,3 Гц, 1 Н) ; 6,25 (s, 1 Н) ; 6,53 (s, 2 Н) ; 6,55-6,62 (m, 3 Н) ; 6,67 (s, 1 Н) ; 6,78 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 9,31 (s, 1 Н)	
159		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота	В	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,12 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,27 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, J=3,0 и 10,5 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 1 Н) ; 2,79 (dd, J=6,4 и	570

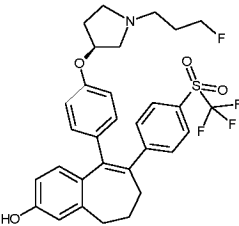
				10,4 Гц, 1 Н) ; 2,84 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,87 (d, J=8,4 Гц, 1 Н) ; 7,19 (d, J=8,5 Гц, 2 Н) ; 7,28 (d, J=8,5 Гц, 2 Н) ; 7,74 (dd, J=1,9 и 8,4 Гц, 1 Н) ; 7,90 (d, J=1,9 Гц, 1 Н) ; 12,84 (m, 1 Н)	
160		1-фтор-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- [2-фтор- 4- (трифторм етокси) фе нил]-8,9- дигидро-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,08 (m, 2 Н) ; 2,03- 2,24 (m, 3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (dd, J=3,1 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,63 (m, 1 Н) ;	578

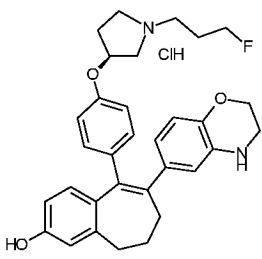
		7H-бензо[7]аннулен-2-ол		2,79 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,75 (t, J=8,7 Гц, 1 H) ; 7,09 (dd, J=3,0 и 8,6 Гц, 1 H) ; 7,23 (dd, J=3,0 и 10,3 Гц, 1 H) ; 7,30 (t, J=8,6 Гц, 1 H) ; 9,89 (m, 1 H)	
161		1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметилсульфанил)фенил]-8,9-дигидро-7H-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 и 10,5 Гц, 1 H) ; 2,64	576

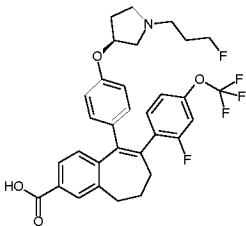
		бензо[7]аннулен-2-ол		(m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (t, J=8,7 Гц, 1 H) ; 7,28 (d, J=8,4 Гц, 2 H) ; 7,50 (d, J=8,4 Гц, 2 H) ; 9,82 (m, 1 H)	
162		6-(2,4- дихлор-5- фторфенил)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,12- 2,14 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,60-2,86 (m, 4 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,57	544

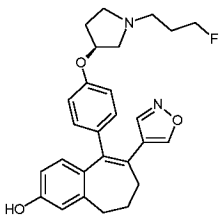
				(s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,29 (d, J=9,9 Гц, 1 H) ; 7,73 (d, J=7,1 Гц, 1 H) ; 9,47 (s, 1 H)	
163		[5-[4- [(3S)-1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [4- (трифторм етокси)фе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ил] дигидрофо сфат		1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,82-2,11 (m, 5 H) ; 2,27 (m, 3 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,80-3,30 (m, 6 H) ; 4,50 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,83 (m, 1 H) ; 6,57 (d, J=8,8 Гц, 1 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,90 (dd, J=3,3 и 8,8 Гц, 1 H) ; 7,10 (d, J=3,3 Гц, 1 H) ; 7,15 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,23 (d, J=8,8 Гц, 2 H)	622

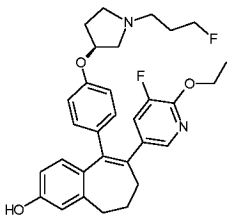
164		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (5- метилизок сазол-4- ил)-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67-1,90 (m, 3 H) ; 1,81 (s, 3 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,12 (m, 2 H) ; 2,22 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,58 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,59-2,71 (m, 3 H) ; 2,81 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,80 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 8,39 (s, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	463
165		6-[4- (дифторме токси)-2- фторфенил]-1-фтор- 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m,	560

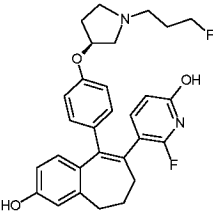
		(3-фторпропил) пирролил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,63 (m, 1 Н) ; 2,79 (m, 3 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,73 (m, 1 Н) ; 6,40 (d, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,74 (t, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 6,89 (dd, J=2,5 и 8,7 Гц, 1 Н) ; 6,99 (dd, J=2,5 и 10,8 Гц, 1 Н) ; 7,22 (t, J=8,7 Гц, 1 Н) ; 7,25 (t, J=73,8 Гц, 1 Н) ; 9,83 (s, 1 Н)	
166		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролил]оксифе	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,07 (m, 2 Н) ; 2,17 (m,	590

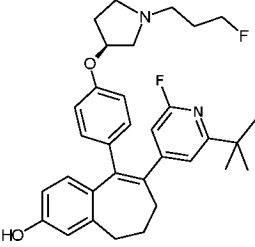
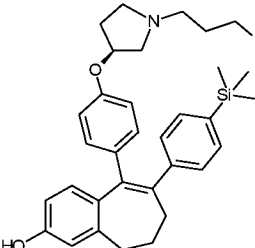
		нил]-6- [4- (трифторм етилсульф онил)фени л]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		1 Н) ; 2,30- 2,40 (m, 3 Н) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,60-2,72 (m, 3 Н) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,59 (s, 2 Н) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,71 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,73 (s, 1 Н) ; 7,54 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,90 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 9,55 (s, 1 Н)	
167		6-(3,4- дигидро- 2Н-1,4- бензоксаз ин-6-ил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,92-2,60 (m, 8 Н) ; 2,62 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 3,11-4,00 (m, 8 Н) ; 4,11 (m, 2 Н) ; 4,53 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 5,03 (m, 0,5 Н) ; 5,09 (m, 0,5	515

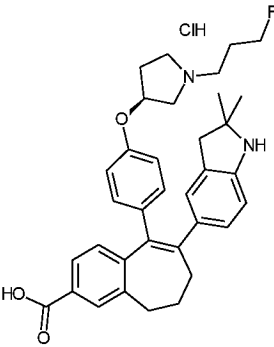
		нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ола гидрохлор ид		Н) ; 6,31 (d, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 6,47 (d, J=8,5 Гц, 1 Н) ; 6,50-6,58 (m, 3 Н) ; 6,69 (s, 1 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,80 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 9,38 (m, 1 Н) ; 10,50 (m, 0,5 Н) ; 11,03 (m, 0,5 Н)	
168		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [2-фтор- 4- (трифторм етокси)фе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- карбонова я кислота	В	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,10- 2,23 (m, 5 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,42-2,55 (m, 3 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,85 (m, 2 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,86 (d,	588

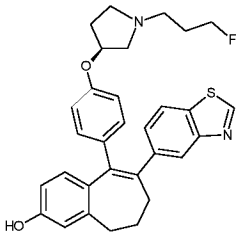
				$J=8,2$ Гц, 1 Н) ; 7,11 (d, $J=8,6$ Гц, 1 Н) ; 7,29 (d, $J=10,2$ Гц, 1 Н) ; 7,35 (t, $J=8,6$ Гц, 1 Н) ; 7,73 (dd, $J=2,0$ и 8,2 Гц, 1 Н) ; 7,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1 Н) ; 12,96 (m, 1 Н)	
169		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- изоксазол -4-ил- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,75-1,90 (m, 3 Н) ; 2,11 (m, 2 Н) ; 2,27 (m, 3 Н) ; 2,38-2,55 (m, 4 Н) ; 2,60 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,62-2,75 (m, 2 Н) ; 2,85 (m, 1 Н) ; 4,49 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,85 (m, 1 Н) ; 6,55 (m, 2 Н) ; 6,69 (d, $J=1,5$ Гц, 1 Н) ; 6,82 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,92 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,55 (s, 1 Н)	449

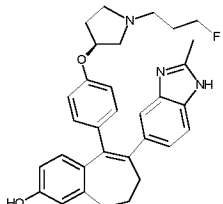
				; 8,74 (s, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
170		6-(6-этокси-5-фтор-3-пиридил) - 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропи л) пирроли дин-3-ил]оксифе нил]-8,9-дигидро- 7H-бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,30 t, J=7,1 Гц, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15-2,18 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,60-2,72 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,6 Гц, 2 H) ; 7,43 (dd, J=2,1 и 11,9 Гц, 1 H) ; 7,65 (d, J=2,1 Гц, 1 H) ; 9,44 (s, 1	521

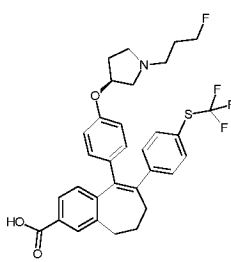
				Н)	
171		6-фтор-5-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-6-ил]пиридин-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,40 (dd, J=1,5 и 8,2 Гц, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 7,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,48 (dd, J=8,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H) ; 11,11 (m, 1 H)	493

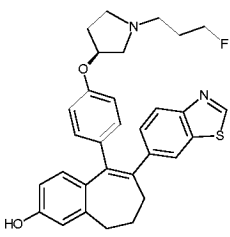
172		6-(6- трет- бутил-2- фтор-4- пиридил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,01 (s, 9 H) ; 1,67 (m, 1 H) ; 1,77 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,51 (m, 1 H) ; 2,60-2,70 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,45 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,78 (s, 1 H) ; 6,81 (s, 1 H) ; 9,51 (s, 1 H)	533
173		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 0,20 (s, 9 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79	530

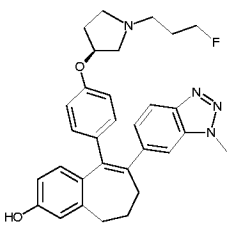
		дин-3- ил]оксифе нил]-6- (4- триметилс илилфенил) -8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		(dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,02 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,26 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,27 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (m, 1 Н) ; 2,62-2,70 (m, 3 Н) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,73 (m, 1 Н) ; 6,54 (s, 2 Н) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,69 (s, 1 Н) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,11 (d, J=8,0 Гц, 2 Н) ; 7,30 (d, J=8,0 Гц, 2 Н) ; 9,41 (s, 1 Н)	
174		6-(2,2- диметилин долин-5- ил)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли	В	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,18 (s, 6 Н) ; 1,70- 3,00 (m, 12 Н) ; 2,22 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,58 (s, 2 Н)	555

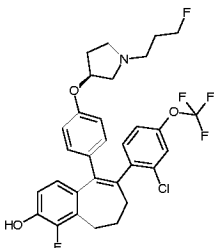
		дин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид		; 2,79 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 4,50 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,89 (m, 1 Н) ; 5,51 (s, 1 Н) ; 6,20 (d, J=8,2 Гц, 1 Н) ; 6,65-3,73 (m, 3 Н) ; 6,79 (m, 3 Н) ; 6,82 (d, J=8,2 Гц, 1 Н) ; 7,70 (dd, J=2,5 и 8,2 Гц, 1 Н) ; 7,85 (d, J=2,5 Гц, 1 Н) ; 12,79 (s, 1 Н)	
175		6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆ , δppm): 1,65 (m, 1 Н) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,07 (m, 2 Н) ; 2,17 (m, 1 Н) ; 2,34 (m, 3 Н) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,71 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,76 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,46	515

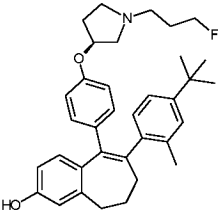
				(td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,58 (m, 4 Н) ; 6,71 (s, 1 Н) ; 6,78 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,23 (dd, J=1,8 и 8,4 Гц, 1 Н) ; 7,83 (d, J=1,8 Гц, 1 Н) ; 7,92 (d, J=8,4 Гц, 1 Н) ; 9,31 (s, 1 Н) ; 9,41 (s, 1 Н)	
176		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (2-метил- 1Н- бензимида зол-5- ил)-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 Н) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,03 (m, 2 Н) ; 2,17 (m, 1 Н) ; 2,30 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,41 (s, 3 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (m, 1 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,69 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,78 (dd, J=6,5 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,46	512

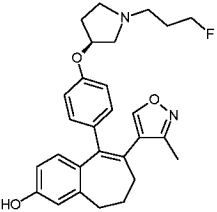
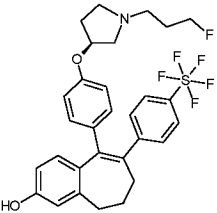
				(td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,89 (dd, J=1,7 и 8,4 Гц, 1 H) ; 7,10-7,28 (m, 2 H) ; 9,38 (s, 1 H) ; 12,00 (m, 1 H)	
177		5-[4- [(3S)-1- (3-фторпропи л)пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [4- (трифторм етилсульф анил)фени л]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- карбонова я кислота	В	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,11 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,83 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,74	586

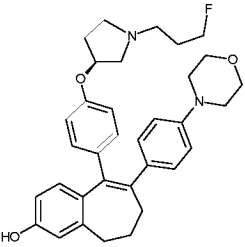
				(m, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,83 (d, J=8,1 Гц, 1 H) ; 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2 H) ; 7,53 (d, J=8,3 Гц, 2 H) ; 7,72 (dd, J=1,9 и 8,3 Гц, 1 H) ; 7,88 (d, J=1,9 Гц, 1 H) ; 12,90 (m, 1 H)	
178		6-(1,3- бензотиаз ол-6-ил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,16 (m, 1 H) ; 2,35 (m, 3 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,76 (dd, J=6,3 и 10,5 Гц, 1 H) ; 4,45 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ;	515

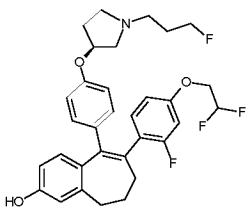
				4,71 (m, 1 H) ; 6,55-6,62 (m, 4 H) ; 6,71 (d, J=2,5 Гц, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 7,25 (dd, J=1,8 и 8,5 Гц, 1 H) ; 7,82 (d, J=8,5 Гц, 1 H) ; 7,94 (d, J=1,8 Гц, 1 H) ; 9,29 (s, 1 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
179		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (3- метилбенз отриазол- 5-ил)- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,31-2,53 (m, 6 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,72 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,1 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,20 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,59 (s, 2 H)	513

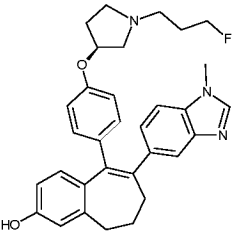
				; 6,71 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 7,05 (dd, J=1,5 и 8,7 Гц, 1 H) ; 7,68 (s, 1 H) ; 7,70 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	
180		6-[2- хлор-4- (трифторм етокси) фе нил]-1- фтор-5- [4-[(3S)- 1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03- 2,28 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,70-2,81 (m, 2 H) ; 2,99 (m, 1 H) ; 4,45 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,42 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,75 (t, J=8,6 Гц, 1 H) ; 7,20 (d,	594

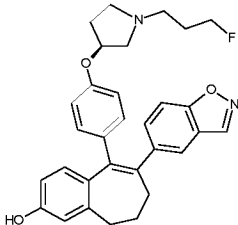
				$J=8,5$ Гц, 1 H) ; 7,27 (dd, $J=2,1$ и $8,5$ Гц, 1 H) ; 7,51 (d, $J=2,1$ Гц, 1 H) ; 9,85 (s, 1 H)	
181		6-(4- трет- бутил-2- метилфени л)-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,21 (s, 9 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 H) ; 2,00- 2,24 (m, 5 H) ; 2,11 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, $J=7,2$ Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,69-2,80 (m, 3 H) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и $47,5$ Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,53 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,66 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,92 (dd, $J=3,3$ и $8,1$ Гц, 1 H) ; 7,04 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H) ; 7,09 (s, 1 H)	528

183		5-[4- [(3S)-1-(3- фторпропи л)пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6-(3- метилизок сазол-4- ил)-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,64 (s, 3 Н) ; 1,71 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,15 (m, 2 Н) ; 2,21 (m, 1 Н) ; 2,40 (m, 1 Н) ; 2,49 (m, 2 Н) ; 2,53-2,71 (m, 4 Н) ; 2,82 (m, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,0 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,80 (m, 1 Н) ; 6,58 (m, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,72 (d, J=8,9 Гц, 2 Н) ; 6,81 (d, J=8,9 Гц, 2 Н) ; 8,72 (s, 1 Н) ; 9,42 (s, 1 Н)	463
184		5-[4- [(3S)-1-(3- фторпропи л)пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6-(4- (пентафто	А	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,29 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н)	584

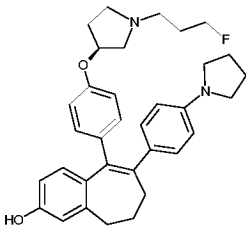
		рсульфани л) фенил] - 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,55 (m, 1 Н) ; 2,60-2,71 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,76 (m, 1 Н) ; 6,56 (s, 2 Н) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,31 (d, J=9,0 Гц, 2 Н) ; 7,68 (d, J=9,0 Гц, 2 Н) ; 9,46 (s, 1 Н)	
185		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- (4- морфолино фенил)- 8,9- дигидро- 7Н-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,01 (m, 2 Н) ; 2,15- 2,26 (m, 3 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,64 (m, 3 Н) ;	543

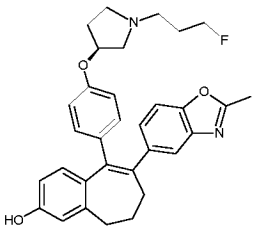
		бензо[7]а ннулен-2- ол		2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,05 (m, 4 Н) ; 3,70 (m, 4 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,73 (m, 1 Н) ; 6,54 (s, 2 Н) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,67 (s, 1 Н) ; 6,71 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,74 (d, J=9,0 Гц, 2 Н) ; 6,98 (d, J=9,0 Гц, 2 Н) ; 9,31 (s, 1 Н)	
186		6-[4- (2,2- дифторэто кси)-2- фторфенил]-5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2-	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,04 (m, 2 Н) ; 2,13- 2,23 (m, 3 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,53 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,69 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,80 (dd, J=6,4 и	556

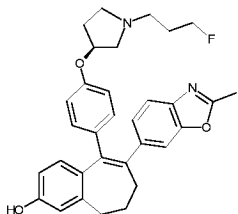
		ол		10,4 Гц, 1 H) ; 4,29 (dt, J=3,7 и 14,8 Гц, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,35 (tt, J=3,7 и 54,5 Гц, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (dd, J=2,7 и 8,7 Гц, 1 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,79 (dd, J=2,7 и 11,9 Гц, 1 H) ; 7,07 (t, J=8,7 Гц, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
187		5-[4- [(3S)-1-(3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (1- метилбенз имидазол- 5-ил)- 8,9-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,32 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,48 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H)	512

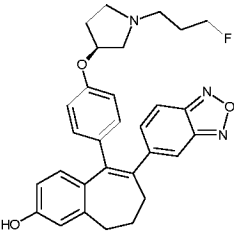
		дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,78 (s, 3 H) ; 4,45 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1 H) ; 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1 H) ; 7,40 (s, 1 H) ; 8,07 (s, 1 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
188		6-(1,2- бензоксаз ол-5-ил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,21 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,3 Гц, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65	499

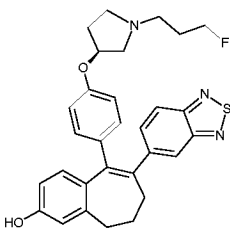
		бензо[7]аннулен-2-ол		(m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,79 (d, J=9,0 Гц, 1 H) ; 7,20 (dd, J=2,0 и 9,0 Гц, 1 H) ; 7,27 (d, J=2,0 Гц, 1 H) ; 9,35 (s, 1 H) ; 11,00 (m, 1 H)	
189		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-6-(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)-8,9-дигидро-	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,25 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,58 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,66	475

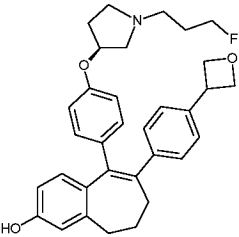
		7H-бензо[7]аннулен-2-ол		(t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,82 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,70 (m, 3 H) ; 6,80 (t, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,08 (d, J=7,3 Гц, 2 H) ; 7,97 (d, J=7,3 Гц, 2 H) ; 9,45 (s, 1 H)	
190		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-пирролидин-1-илфенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 1,90 (m, 4 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,14-2,25 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,62 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 3,14 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5	527

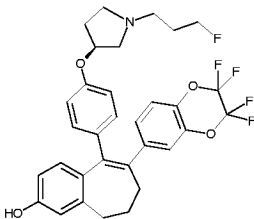
				Гц, 2 Н) ; 4,73 (m, 1 Н) ; 6,32 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,52 (d, J=1,5 Гц, 2 Н) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,66 (t, J=1,5 Гц, 1 Н) ; 6,74 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,92 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 9,39 (s, 1 Н)	
191		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (2-метил- 1,3- бензоксаз ол-5-ил)- 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,68 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,15 (m, 1 Н) ; 2,30 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,36 (m, 1 Н) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,52 (m, 1 Н) ; 2,53 (s, 3 Н) ; 2,62 (m, 1 Н) ; 2,71 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,45	513

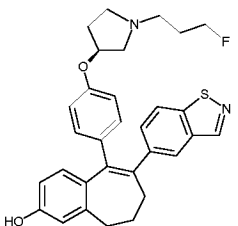
				(td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,58 (d, J= 8,8 H z, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J= 8,8 H z, 2 H) ; 7,10 (dd, J=1,8 и 8,5 Гц, 1 H) ; 7,38 (d, J=1,8 Гц, 1 H) ; 7,41 (d J=8,5 Гц, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
192		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (2-метил- 1,3- бензоксаз ол-6-ил) - 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,54 (s, 3 H) ; 2,60-2,73 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1	513

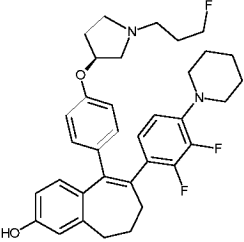
				и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,58 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,08 (dd, J=1,6 и 8,3 Гц, 1 Н) ; 7,40 (m, 2 Н) ; 9,39 (s, 1 Н)	
193		6-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,09 (m, 2 Н) ; 2,19 (m, 1 Н) ; 2,31-2,40 (m, 3 Н) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (m, 1 Н) ; 2,60-2,72 (m, 3 Н) ; 2,78 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,75 (m, 1 Н) ; 6,60 (s, 2 Н) ; 6,66 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,73	500

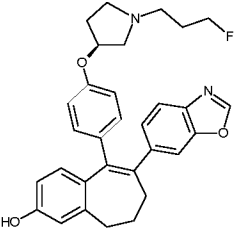
				(s, 1 H) ; 6,81 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,20 (dd, J=1,3 и 9,4 Гц, 1 H) ; 7,72 (dd, J=1,3 и 9,4 Гц, 1 H) ; 7,83 (t, J=1,3 Гц, 1 H) ; 9,52 (s, 1 H)	
194		6-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,09 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,30-2,52 (m, 6 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,70-2,80 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,40 (dd, J=2,0 и 9,2 Гц, 1 H) ; 7,80 (d, J=9,2 Гц, 1 H) ; 7,89 (d,	516

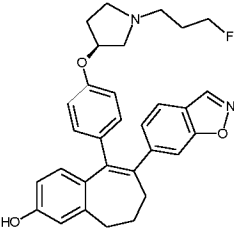
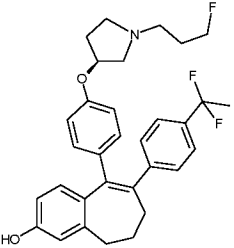
				J=2,0 Гц, 1 H) ; 9,48 (s, 1 H)	
195		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- [4- (оксетан- 3- ил)фенил] -8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,24 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,3 Гц, 1 H) ; 4,17 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,56 (dd, J=5,9 и 6,9 Гц, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 4,89 (dd, J=5,9 и 8,5 Гц, 2 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,12 (d,	514

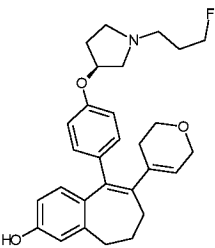
				$J=8,3$ Гц, 2 Н) ; 7,19 (d, $J=8,3$ Гц, 2 Н) ; 9,38 (s, 1 Н)	
196		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (2,2,3,3- тетрафтор -1,4- бензодиок син-6- ил)-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,69 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,27 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, $J=3,0$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,66 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,77 (m, 1 Н) ; 6,57 (s, 2 Н) ; 6,66 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,70 (s, 1 Н) ; 6,74 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,07 (dd, $J=2,0$ и 8,6 Гц, 1 Н) ; 7,15 (d, $J=2,0$ Гц, 1 Н)	588

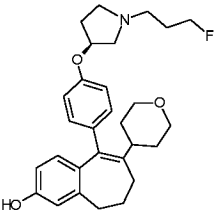
				; 7,24 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	
197		6-(1,2- бензотиаз ол-5-ил) - 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,34 (m, 3 H) ; 2,44 (t, $J=7,2$ Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,73 (m, 3 H) ; 4,46 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 4 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,75 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 7,32 (dd, $J=1,8$ и 8,6 Гц, 1 H) ; 7,97 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H) ; 7,99 (d, $J=1,8$ Гц, 1 H) ; 8,97 (s, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	515

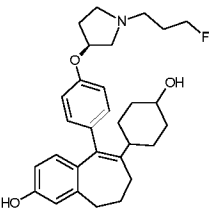
198		6-[2,3- дифтор-4- (1- пиперидил)фенил]- 5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,50 (m, 2 H) ; 1,60 (m, 4 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,12- 2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,60-2,70 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,94 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,66 (s, 1 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,83 (dt, J=2,0 и 8,6 Гц, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	577
-----	--	--	---	-----

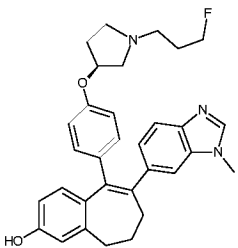
199		6-(1,3-бензоксазол-6-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,4 Гц, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,30-2,40 (m, 3 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,3 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,57 (d, J=1,5 Гц, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,70 (t, J=1,5 Гц, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,14 (dd, J=1,7 и 8,3 Гц, 1 H) ; 7,51 (d, J=1,7 Гц, 1 H) ; 7,55 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 8,62 (s, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	499
-----	--	---	---	-----

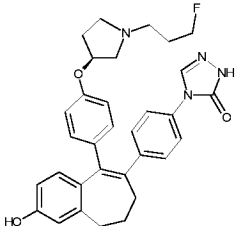
200		6-(1,2-бензоксазол-6-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,67 (s, 1 H) ; 6,70-6,78 (m, 4 H) ; 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H) ; 10,82 (m, 1 H)
201		6-[4-(1,1-дифторэтил)фенил]-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 1,91 (t,

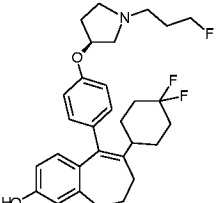
		(3-фторпропил) пирролин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		$J=18,8$ Гц, 3 Н) ; 2,04 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,28 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, $J=3,2$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,60-2,71 (m, 3 Н) ; 2,79 (dd, $J=6,3$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,73 (m, 1 Н) ; 6,55 (s, 2 Н) ; 6,60 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 6,69 (s, 1 Н) ; 6,72 (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; 7,21 (d, $J=8,5$ Гц, 2 Н) ; 7,35 (d, $J=8,5$ Гц, 2 Н) ; 9,40 (s, 1 Н)	
202		6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропи	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70-1,89 (m, 3 Н) ; 1,92 (m, 2 Н) ; 1,98-2,09 (m, 4 Н) ; 2,25 (m, 1	464

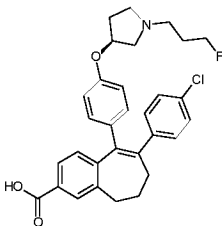
		л) пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол		Н) ; 2,41 (m, 1 Н) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,55 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,60 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,68 (m, 1 Н) ; 2,83 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 3,53 (t, J=5,4 Гц, 2 Н) ; 3,98 (m, 2 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,81 (m, 1 Н) ; 5,51 (m, 1 Н) ; 6,52 (m, 2 Н) ; 6,64 (s, 1 Н) ; 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,92 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 9,31 (s, 1 Н)	
203		5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-тетрагидропиран-4-ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,40 (m, 2 Н) ; 1,65 (m, 2 Н) ; 1,73-1,89 (m, 5 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,25 (m, 1 Н) ; 2,40-2,72 (m, 8 Н) ; 2,86 (dd,	466

		ил-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		$J=6,4$ и $10,4$ Гц, 1 Н) ; $3,14$ (m, 2 Н) ; $3,84$ (m, 2 Н) ; $4,48$ (td, $J=6,1$ и $47,5$ Гц, 2 Н) ; $4,82$ (m, 1 Н) ; $6,42$ (d, $J=8,5$ Гц, 1 Н) ; $6,48$ (dd, $J=2,6$ и $8,5$ Гц, 1 Н) ; $6,62$ (d, $J=2,6$ Гц, 1 Н) ; $6,81$ (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; $6,92$ (d, $J=8,8$ Гц, 2 Н) ; $9,22$ (s, 1 Н)	
204		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил] оксифе нил]-6- (4- гидроксиц иклогекси л)-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm) : транс- диаксиальный изомер: $0,97$ (m, 2 Н) ; $1,38-1,58$ (m, 4 Н) ; $1,72-1,89$ (m, 5 Н) ; $2,02$ (m, 2 Н) ; $2,28$ (m, 2 Н) ; $2,32$ (m, 1 Н) ; $2,48-2,55$ (m, 6 Н) ; $2,61$ (dd, $J=3,0$ и $10,4$ Гц, 1 Н) ; $2,69$ (m, 1 Н) ; $2,87$ (dd, $J=6,4$ и	480

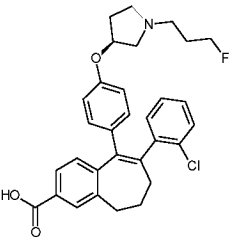
				10,4 Гц, 1 H) ; 3,32 (m, 1 H) ; 4,40 (d, J=4,9 Гц, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,83 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,6 Гц, 1 H) ; 6,48 (dd, J=2,7 и 8,6 Гц, 1 H) ; 6,61 (d, J=2,7 Гц, 1 H) ; 6,81 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,89 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 9,20 (s, 1 H)	
205		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (3- метилбенз имидазол- 5-ил)- 8,9- дигидро- 7H- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,37 (m, 3 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,4 и 10,3 Гц, 1 H) ; 3,71 (s, 3 H) ; 4,47	510

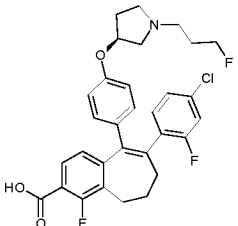
				(td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,71 (m, 1 Н) ; 6,67 (m, 4 Н) ; 6,70 (d, J=1,5 Гц, 1 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,91 (dd, J=1,6 и 8,6 Гц, 1 Н) ; 7,35 (m, 2 Н) ; 8,08 (s, 1 Н) ; 9,36 (s, 1 Н)	
206		4-[4-[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-6-ил]фенил]-1Н-1,2,4-триазол-5-он	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,05 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,28 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,38 (m, 1 Н) ; 2,47 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,54 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,60-2,71 (m, 3 Н) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,73 (m, 1 Н) ;	541

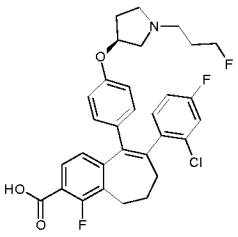
				Н) ; 6,92 (d, J=8,9 Гц, 2 Н) ; 9,31 (s, 1 Н)	
208		6-(4,4- дифторцик логексил) -5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол	А	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,55 - 1,90 (m, 11 Н) ; 1,95-2,10 (m, 4 Н) ; 2,25 (m, 1 Н) ; 2,42 (m, 1 Н) ; 2,46- 2,52 (m, 3 Н) ; 2,56 (t, J=7,2 Гц, 2 Н) ; 2,62 (dd, J=3,0 и 10,3 Гц, 1 Н) ; 2,69 (m, 1 Н) ; 2,86 (dd, J=6,3 и 10,6 Гц, 1 Н) ; 4,49 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,83 (m, 1 Н) ; 6,42 (d, J=8,4 Гц, 1 Н) ; 6,49 (dd, J=2,6 и 8,4 Гц, 1 Н) ; 6,62 (d, J=2,6 Гц, 1 Н) ; 6,83 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,93 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 9,23 (s, 1 Н)	500

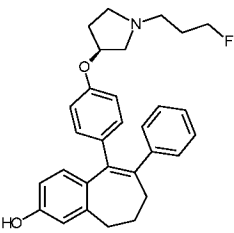
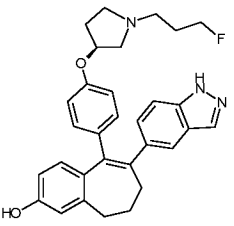
209		6-(4-хлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота	В	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,15-2,28 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,81 (m, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,81 (d, J=8,1 Гц, 1 H) ; 7,18 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,25 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,71 (dd, J=1,9 и 8,1 Гц, 1 H) ; 7,87 (d, J=1,9 Гц, 1 H) ; 12,05 (m, 1 H)
-----	--	---	---	--

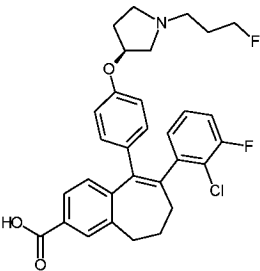
520

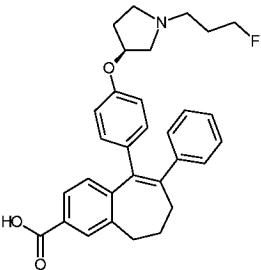
210		6-(2-хлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота	В ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08-2,24 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 2,93 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,88 (d, J=8,5 Гц, 1 H) ; 7,13-7,25 (m, 3 H) ; 7,41 (d, J=8,3 Гц, 1 H) ; 7,75 (dd, J=2,0 и 8,5 Гц, 1 H) ; 7,90 (d, J=2,0 Гц, 1 H) ; 12,67 (m, 1 H)	520
-----	--	---	---	-----

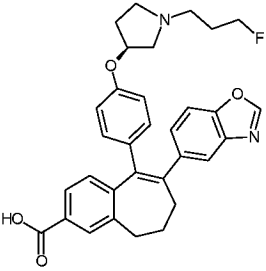
212		6-(4-хлор-2-фторфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота	В	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,08-2,26 (m, 5 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,54 (dd, J=2,8 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,87 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,2 и 47,6 Гц, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Гц, 3 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,18 (dd, J=2,1 и 8,3 Гц, 1 H) ; 7,24 (t, J=8,3 Гц, 1 H) ; 7,32 (dd, J=2,1 и 9,8 Гц, 1 H) ; 7,60 (t, J=8,0 Гц, 1 H) ; 12,40 (m, 1 H)	556
-----	--	---	---	--	-----

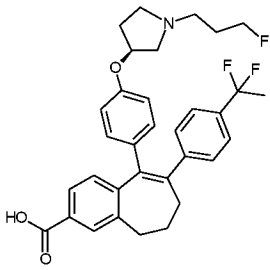
213		6-(2-хлор-4-фторфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксибензил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота	В ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,4 Гц, 2 H) ; 2,04-2,25 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 3,00 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,51 (d, J=8,2 Гц, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,9 Гц, 2 H) ; 7,08 (dt, J=2,7 и 8,7 Гц, 1 H) ; 7,21 (dt, J=6,4 и 8,7 Гц, 1 H) ; 7,32 (t, J=8,2 Гц, 1 H) ; 7,40 (dd, J=2,7 и 8,7 Гц, 1 H) ; 12,00 (m, 1 H)	556
-----	--	---	--	-----

214		9-([4- {[(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]окси}ф енил)-8- фенил- 6,7- дигидро- 5H- бензо[7]а ннулен-3- ол	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,60-2,71 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,05-7,19 (m, 5 H) ; 9,37 (s, 1 H)	457
215		5-[4- [(3S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- ил]оксифе нил]-6- (1H-	А	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,29- 2,40 (m, 3 H) ;	498

		индазол- 5-ил) - 8,9- дигидро- 7Н- бензо[7]а ннулен-2- ол		2,43 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Гц, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,09 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 7,30 (d, J=8,7 Гц, 1 H) ; 7,52 (s, 1 H) ; 7,91 (s, 1 H) ; 9,35 (s, 1 H) ; 12,90 (s, 1 H)	
216		6-(2- хлор-3- фторфенил) -5-{4- [(S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- илокси]фе	В	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Гц, 2 H) ; 2,10- 2,25 (m, 5 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,53	538

		нил}-8,9- дигидро- 7Н- бензоцикл огептен- 2- карбонова я кислота		(dd, J=3,0 и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,63 (m, 1 Н) ; 2,79 (m, 1 Н) ; 2,93 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 4,46 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,73 (m, 1 Н) ; 6,63 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,89 (d, J=8,1 Гц, 1 Н) ; 7,05 (m, 1 Н) ; 7,24 (m, 2 Н) ; 7,77 (dd, J=2,0 и 8,1 Гц, 1 Н) ; 7,91 (d, J=2,0 Гц, 1 Н) ; 12,60 (m, 1 Н)	
217		5-{4- [(S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- илокси]фе нил}-6- фенил- 8,9- дигидро- 7Н- бензоцикл	В	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,80 (dm, J=25,3 Гц, 2 Н) ; 2,11 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,27 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,41 (m, 1 Н) ; 2,48 (m, 2 Н) ; 2,58 (dd, J=3,0 и 10,4	486

		огептен- 2- карбонова я кислота		Гц, 1 Н) ; 2,67 (m, 1 Н) ; 2,83 (m, 3 Н) ; 4,48 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,62 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,72 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,89 (d, J=8,1 Гц, 1 Н) ; 7,10 -7,25 (m, 5 Н) ; 7,73 (dd, J=2,0 и 8,1 Гц, 1 Н) ; 7,89 (d, J=2,0 Гц, 1 Н) ; 12,84 (m, 1 Н)	
218		6- бензоксаз ол-5-ил- 5-{4- [(S)-1- (3- фторпропи л) пирроли дин-3- илокси]фе нил}-8,9- дигидро- 7Н- бензоцикл огептен- 2- карбонова	В	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,90-2,08 (m, 4 Н) ; 2,14 (m, 2 Н) ; 2,32 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 2,90 (t, J=7,0 Гц, 2 Н) ; 3,00-3,40 (m, 6 Н) ; 4,51 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 Н) ; 4,98 (m, 1 Н) ; 6,70 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,81 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,88 (d,	527

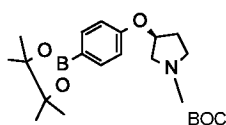
		я кислота		$J=8,1$ Гц, 1 Н) ; 7,25 (dd, $J=2,0$ и 8,6 Гц, 1 Н) ; 7,60 (m, 2 Н) ; 7,77 (dd, $J=2,0$ и 8,1 Гц, 1 Н) ; 7,92 (d, $J=2,0$ Гц, 1 Н) ; 8,69 (s, 1 Н) ; 9,92 (m, 1 Н) ; 12,85 (m, 1 Н)	
219		6-[4-(1,1- дифторэти л)фенил]- 5-{4- [(S)-1- (3- фторпропи л)пирроли дин-3- илокси]фе нил}-8,9- дигидро- 7Н- бензоцикл огептен- 2- карбонова я кислота	В	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , δ ppm): 1,70 (m, 1 Н) ; 1,79 (dm, $J=25,3$ Гц, 2 Н) ; 1,92 (t, $J=19,0$ Гц, 3 Н) ; 2,11 (m, 2 Н) ; 2,20 (m, 1 Н) ; 2,28 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 2,39 (m, 1 Н) ; 2,46 (t, $J=7,2$ Гц, 2 Н) ; 2,55 (dd, $J=3,0$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,65 (m, 1 Н) ; 2,79 (dd, $J=6,4$ и 10,4 Гц, 1 Н) ; 2,84 (t, $J=7,0$ Гц, 2 Н) ; 4,47 (td, $J=6,1$ и	550

				47,5 Гц, 2 Н) ; 4,74 (m, 1 Н) ; 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 6,86 (d, J=8,1 Гц, 1 Н) ; 7,27 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,39 (d, J=8,8 Гц, 2 Н) ; 7,73 (dd, J=2,0 и 8,1 Гц, 1 Н) ; 7,90 (d, J=2,0 Гц, 1 Н) ; 12,48 (m, 1 Н)	
--	--	--	--	---	--

В следующих примерах описывается получение некоторых соединений в соответствии с настоящим изобретением. Номера соединений, представленных в качестве примеров ниже, совпадают с таковыми, приведенными в таблице 1 выше. Все реакции осуществляли при инертной атмосфере, если не указано иное.

Промежуточные соединения

Соединение (с). Трет-бутил-(3S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенокси] пирролидин-1-карбоксилат

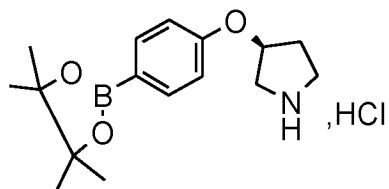


К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенола (а) (82,7 г, 364,51 ммоль) в THF (2 л) добавляли в атмосфере аргона (R)-1-N-Вос-3-гидрокси-пирролидин (b) (84,43 г, 437,41 ммоль) с последующим добавлением N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксиамида (99,1 г, 546,77 ммоль). Прозрачная реакционная смесь становилась оранжевой, и добавляли трифенилфосфин (143,41 г, 546,77 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, при этом образовывался осадок трифенилфосфиноксида ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$). Реакционную смесь выливали в воду (1,5 л) и экстрагировали с помощью этилацетата (AcOEt) ($3 \times 1,5$ л). Собранные органические фазы высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отбирали в диизопропиловый эфир (1,5 л), и образованное твердое вещество ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$) фильтровали. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью гептана с AcOEt (90/10; об./об.) с получением 145 г (100%) трет-бутил-(3S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилата (с) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ ppm): 1,27 (s: 12H) ; 1,39 (s: 9H) ; 2,05 (m: 1H) ; 2,14 (m: 1H) ; 3,37 (3H) ; 3,55 (m, : 1H) ; 5,05 (s : 1H) ; 6,94 (d, $J=8,4$ Гц: 2H) ; 7,61 (d , $J=8,4$ Гц: 2H)

Соединение (d). (3S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пирролидина гидрохлорид



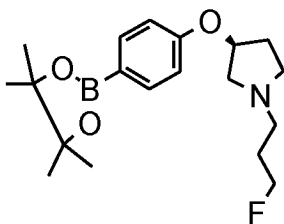
К раствору (S)-трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилата (с) (80 г, 195,23 ммоль) в MeOH (450 мл) медленно добавляли 4 н. HCl в диоксане (250 мл).

Через 1,5 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток поглощали в Et_2O с перемешиванием с получением твердого вещества, которое затем фильтровали и высушивали под вакуумом с получением соединения (d) 61,8 г (95%) в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ ppm): 1,28 (s: 12H) ; 2,10 (m: 1H) ; 2,21 (m: 1H) ; 3,31 (3H) ; 3,48 (m, : 1H) ; 5,19 (m : 1H) ; 6,97 (d, $J=8,4$ Гц: 2H) ; 7,63 (d, $J=8,4$ Гц: 2H) ; 9,48 (s : 1H) ; 9,71 (s: 1H).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 290

Реагент (1). (3S)-1-(3-фторпропил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пирролидин

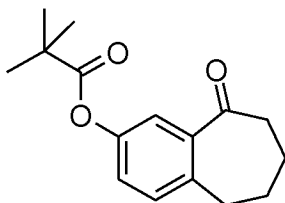


К суспензии (S)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пирролидина гидрохлорида (d) (20 г, 61,42 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли K₂CO₃ (21,22 г, 153,54 ммоль) и 1-йод-3-фторпропан (12,15 г, 61,42 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток поглощали в DCM, и образованное твердое вещество фильтровали и промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали с получением реагента (1) 21,5 г (100%) в виде желтой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,27 (s: 12H) ; 1,77 (m: 2H) ; 1,84 (m: 1H) ; 2,27 (m: 1H) ; 2,41 (m: 1H) ; 2,49 (2H) ; 2,62 (dd, J=2,6 и 10,4Hz: 1H) ; 2,69 (m: 1H) ; 2,83 (dd, J=6,2 и 10,4Hz: 1H) ; 4,47 (td, J=6,2 и 47Hz: 2H) ; 4,99 (m : 1H) ; 6,77 (d, J=8,4 Гц: 2H) ; 7,58 (d, J=8,4 Гц: 2H).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 350

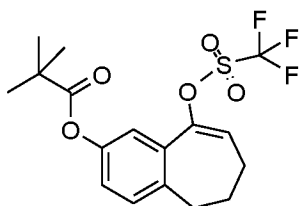
Промежуточное соединение (A1). 9-Оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору 3-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-она (2,42 г, 13,73 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли K₂CO₃ (1,90 г, 13,73 ммоль) и пивалоилхлорид (1,69 мл, 13,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 18 часов, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом гептана в AcOEt (от 100/0 до 85/15, об./об.) с получением 2,62 г (73%) 9-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (A1), который применяли без очистки на следующей стадии.

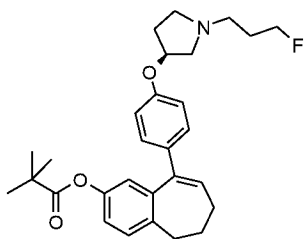
Промежуточное соединение (B1). 9-(Трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору 9-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (A1) (2,6 г, 10 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли по каплям в атмосфере аргона пиридин (1,26 мл, 14,98 ммоль) и ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (3,39 мл, 19,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и добавляли лед (200 г) и DCM (200 мл). Фазы разделяли, водную фазу промывали с помощью DCM и собранные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом гептана в AcOEt (от 100/0 до 90/10, об./об.) с получением 3,65 г (93%) 9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (B1) в виде оранжевого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,30 (s, 9 H) ; 1,98 (m, 2 H) ; 2,26 (m, 2 H) ; 2,72 (m, 2 H) ; 6,46 (t, J=6,2 Гц, 1 H) ; 7,10-7,14 (m, 2 H) ; 7,38 (m, 1 H)

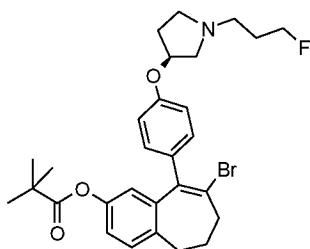
Промежуточное соединение (C1). 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору 9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (В1) (600 мг, 1,53 ммоль) и (S)-1-(3-фторпропил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пирролидина (1) (534 мг, 1,53 ммоль) в диоксане (24 мл) и воде (6 мл) добавляли в атмосфере аргона Cs₂CO₃ (1,05 г, 3,21 ммоль), а затем Pd(dppf)Cl₂ (124,87 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (40 мл) и DCM (200 мл). После декантации органическую фазу высушивали над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0 до 4%; об./об.) с получением 0,7 г (98%) 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (C1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,24 (s, 9 H) ; 1,70-1,92 (m, 5 H) ; 2,11 (m, 2 H) ; 2,26 (m, 1 H) ; 2,42 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Гц, 2 H) ; 2,52-2,74 (m, 4 H) ; 2,85 (dd, J=6,2 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,85 (m, 1 H) ; 6,39 (t, J=7,4 Гц, 1 H) ; 6,59 (d, J=2,6 Гц, 1 H) ; 6,84 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 6,97 (dd, J=2,6 и 8,2 Гц, 1 H) ; 7,11 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,35 (d, J=8,2 Гц, 1 H)

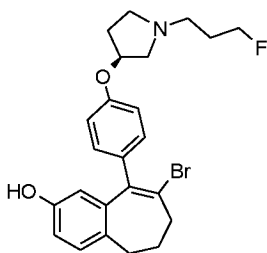
Промежуточное соединение (D1). 8-Бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (C1) (700 мг, 1,50 ммоль) в THF (30 мл) добавляли трибромид пиридиния (481 мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часа при комнатной температуре. Добавляли воду (20 мл) и pH доводили до 7 с помощью концентрированного раствора NaHCO_3 . Добавляли DCM (60 мл). Водную фазу промывали с помощью DCM 3 раза и собранные органические фазы высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0 до 5%; об./об.) с получением 0,667 г (82%) 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (D1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ ppm): 1,21 (s, 9 H) ; 1,71-1,91 (m, 3 H) ; 2,18-2,33 (m, 3 H) ; 2,42 (m, 1 H) ; 2,48 (t, $J=7,2$ Гц, 2 H) ; 2,50 (m, 2 H) ; 2,62 (dd, $J=3,0$ и 10,4 Гц, 1 H) ; 2,65-2,77 (m, 3 H) ; 2,86 (dd, $J=6,2$ и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,49 (td, $J=6,1$ и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,87 (m, 1 H) ; 6,44 (d, $J=2,6$ Гц, 1 H) ; 6,88 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 6,97 (dd, $J=2,6$ и 8,2 Гц, 1 H) ; 7,10 (d, $J=8,8$ Гц, 2 H) ; 7,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H)

Промежуточное соединение (D2). 8-Бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ол



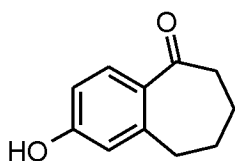
К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (D1) (665 мг, 1,22 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли NaOH (5 н., 2 мл, 10,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 минут при комнатной температуре и добавляли 2 мл 5 н. раствора HCl. Растворитель удаляли при пониженном давлении.

Остаток поглощали AcOEt. Фазы разделяли и водную фазу промывали с помощью AcOEt. Органические фазы объединяли и высушивали над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0 до 3%; об./об.) с получением 0,4 г (72%) 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ола (D2).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,71-1,89 (m, 3 H) ; 2,14 (m, 2 H) ; 2,28 (m, 1 H) ; 2,38-2,55 (m, 5 H) ; 2,58-2,72 (m, 4 H) ; 2,87 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,85 (m, 1 H) ; 6,20 (d, J=2,7 Гц, 1 H) ; 6,60 (dd, J=2,7 и 8,2 Гц, 1 H) ; 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,18 (d, J=8,8 Гц, 3 H) ; 9,11 (s, 1 H)

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 460

Промежуточное соединение (A2). 2-Гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он



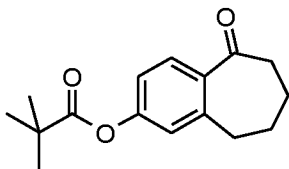
К раствору 2-метокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-она (15 г, 78,85 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли AlCl₃ (25 г, 187,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 91°C (температура бани) в течение 45 минут, охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед (900 г). Взвесь перемешивали в течение 20 минут и образованное твердое вещество фильтровали, промывали водой (200 мл) и диизопропиловым эфиром (200 мл), а затем высушивали с получением 14,1 г (100%) 2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-она (A2) в виде бежевого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 10,1 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 6,68 (dd, 1H); 6,62 (d, 1H); 2,84 (t, 2H); 2,52 (t, 2H); 1,65 (q, 2H); 1,55 (q, 2H).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 177

Промежуточное соединение (A3). 5-Оксо-6,7,8,9-тетрагидро-

5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноат

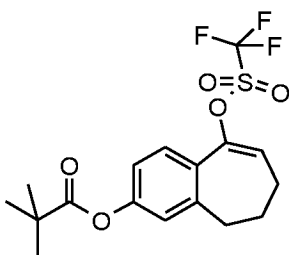


К раствору 2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-она (А2) (1,52 г, 8,63 ммоль) в ацетоне (60 мл) добавляли K₂CO₃ (1,19 г, 8,63 ммоль) и пивалоилхлорид (1,06 мл, 8,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом гептана в АсОEt (от 100/0 до 85/15, об./об.) с получением 1,55 г (69%) 5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (А3) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 7,65 (d, 1H); 7,10-7,04 (m, 2H); 2,95 (t, 2H); 2,68 (t, 2H); 1,85-1,65 (m, 4H).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 261

Промежуточное соединение (В2). 9-(Трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноат

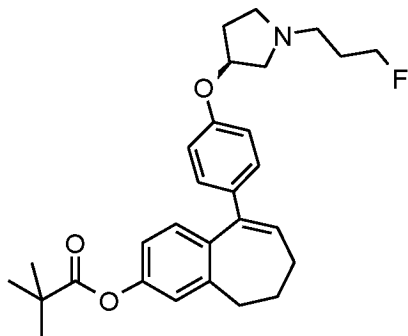


К раствору 5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (А3) (15 г, 57,62 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли по каплям в атмосфере аргона пиридин (7,28 мл, 86,43 ммоль) и ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (19,58 мл, 115,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли лед (200 г). Фазы разделяли, водную фазу промывали с помощью DCM и собранные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 22 г (97%) 9-

(трифторметансульфонилокси) -6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (B2) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (масса/заряд, МН⁻): 391

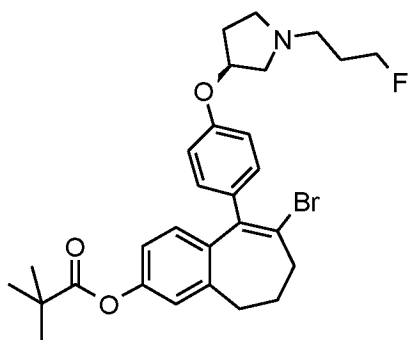
Промежуточное соединение (C2). 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору 9-(трифторметансульфонилокси) -6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (B2) (22 г, 56,07 ммоль) и (3S)-1-(3-фторпропил)-3-[4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пирролидина (1) (20,56 г, 58,87 ммоль) в диоксане (420 мл) и воде (120 мл) добавляли в атмосфере аргона Pd(dppf)Cl₂ (2,75 г, 3,36 ммоль) и Cs₂CO₃ (36,57 г, 112,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и разделяли между водой и DCM. Водную фазу промывали с помощью DCM и собранные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0 до 5%; об./об.) с получением 31 г (100%) 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (C2).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 466

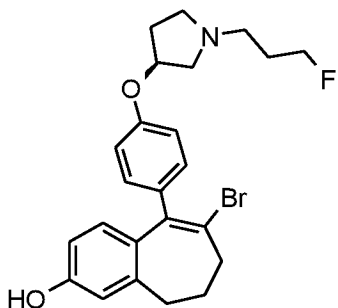
Промежуточное соединение (D3). 8-Бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (D2) (11 г, 22,44 ммоль) в THF (250 мл) добавляли трибромид пиридиния (7,98 г, 22,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли 100 мл воды, а затем насыщенный раствор бикарбоната натрия (NaHCO₃) до достижения pH 7. Водную фазу промывали с помощью DCM 3 раза и собранные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0 до 4%; об./об.) с получением 9,2 г (75%) 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (D3).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 545

Промежуточное соединение (D4). 8-Бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ол



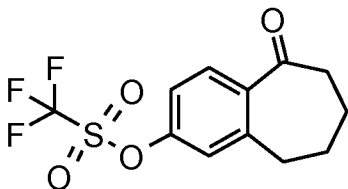
К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (D3) (9,2 г, 16,90 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли NaOH (2 н., 50 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали 15 минут при комнатной температуре и добавляли 22 мл водного 5 н. раствора HCl. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток поглощали в DCM. Фазы разделяли и водную фазу промывали с помощью DCM и AcOEt. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0 до 05%; об./об.) с получением 6,03 г (78%) 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D4).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,71-1,89 (m, 3 H) ; 2,19 (m, 2 H) ; 2,28 (m, 1 H) ; 2,39-2,52 (m, 5 H) ; 2,59-2,72 (m, 4 H) ; 2,87 (dd, J=6,4 и 10,4 Гц, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,83 (m, 1 H) ; 6,52 (s, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,83 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,07 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 9,50 (s, 1 H)

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 461

Промежуточное соединение (A4). 5-Оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-илтрифторметансульфонат



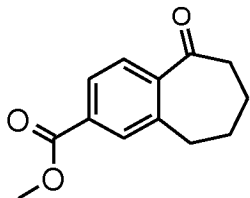
К раствору 2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-она (A2) (18,5 г, 105 ммоль) в DCM (185 мл) и лутидине (13,35 мл, 113,505 ммоль), охлажденному при 5°C в потоке аргона, добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (20,22 мл, 123,29 ммоль), при этом поддерживая температуру от 10 до 20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 5°C, затем при комнатной температуре в течение 1 часа.

Затем добавляли лед (200 г) и взвесь разделяли между водой и DCM. Органическую фазу промывали водным раствором NaHCO₃, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом гептана/AcOEt от 100 до

90/10 с получением 28,2 г (87%) 5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-трифторметансульфоната (A4) в виде оранжевого масла.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 309

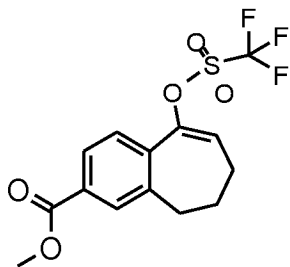
Промежуточное соединение (A5). Метил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-карбоксилат



К раствору 5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-трифторметансульфоната (A4) (5,03 г, 16,32 ммоль) в DMF (24 мл) и MeOH (12 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (754 мг, 0,98 ммоль) и диизопропилэтиламин (6 мл). Черную суспензию карбонилировали в автоклаве при 70°C в атмосфере CO при 5 бар в течение 2,5 часа. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат частично концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между AcOEt и водой. Органическую фазу промывали водой (2x 75 мл) и 0,5 н. водным раствором HCl, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом гептана/AcOEt от 100/0 до 90/10 с получением 3,4 г (95%) метил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-карбоксилата (A5) в виде бесцветного масла.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 219

Промежуточное соединение (B3). Метил-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилат

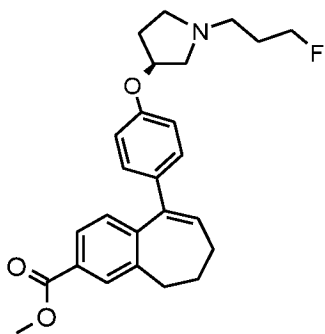


К раствору метил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-карбоксилата (A5) (18,19 г, 83,34 ммоль) в DCM

(500 мл) и безводном пиридине (11 мл, 130,56 ммоль), охлажденному до 5°C в атмосфере аргона, добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (30 мл, 176,54 ммоль). Реакционную смесь, густую суспензию, перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем добавляли лед и разделяли между водой и DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением 29 г (100%) метил-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (В3) в виде желтой смолы.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 351

Промежуточное соединение (С3). Метил-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилат



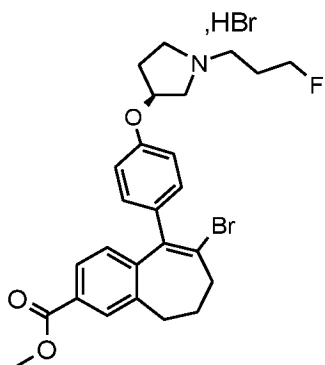
К раствору метил-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (В3) (29 г, 82,9 ммоль), (3S)-1-(3-фторпропил)-3-[4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пирролидина (1) (28,9 г, 82,9 ммоль) в диоксане (225 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере аргона, в комплексе с DCM (3,73 г, 4,57 ммоль) и 1,5 М водным раствором Cs₂CO₃ (111,12 мл, 166,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа.

После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в смесь воды (500 мл) и AcOEt (400 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали на целите и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом DCM/MeOH от 100/0 до 95/05 с получением 23 г (65%)

метил 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (C3) в виде коричневой смолы.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 424

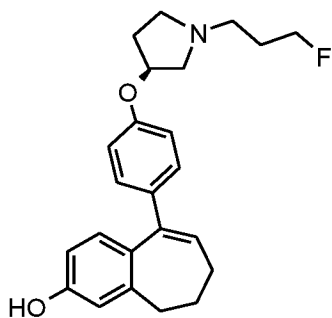
Промежуточное соединение (D5). Метил-8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата гидробромид



К раствору метил-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (C3) (13,93 г, 32,89 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли в атмосфере аргона трибромид пиридиния (15,78 г, 44,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли воду (200 мл), органическую фазу затем высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом DCM/MeOH от 100/0 до 95/05 с получением 16,4 г (85%) метил-8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата гидробромида (D5) в виде желтой меренги.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 502

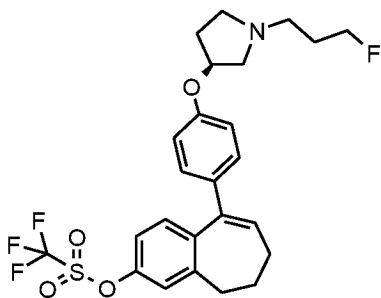
Промежуточное соединение (C4). 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ол



К раствору 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (C2) (24,8 г, 53,26 ммоль) в MeOH (300 мл) в атмосфере аргона добавляли 5 М NaOH (23 мл, 115,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем pH доводили до 7 путем добавления 6 н. водного раствора HCl. MeOH концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом DCM/ MeOH от 100/0 до 95/05 с получением 18,8 г (93%) 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (C4) в виде бежевого твердого вещества.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 382

Промежуточное соединение (C5). 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-трифторметансульфонат

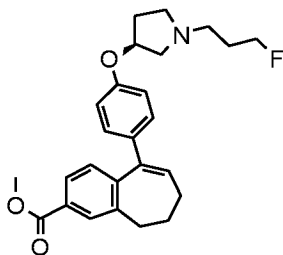


К раствору 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (C4) (20,6 г, 54,00 ммоль) в DCM (200 мл) и пиридине (6,55 мл, 81,00 ммоль), охлажденному до 5°C (ледяная баня), добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (18,93 мл, 108,00 ммоль) в атмосфере аргона и температуру реакции поддерживали

<15°C. Ледяную баню удаляли и коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли лед (200 г) и DCM (200 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом DCM/MeOH от 100/0 до 95/05 с получением 24,7 г (89,1%) 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-трифторметансульфоната (C5) в виде коричневого масла.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 514

Промежуточное соединение (C3). Метил-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилат

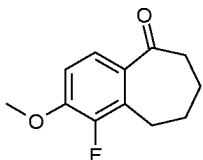


К раствору 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-трифторметансульфоната (C5) (10,1 г, 19,67 ммоль) в DMF (66 мл) и MeOH (33 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (909 мг, 1,18 ммоль) и диизопропилэтиламин (7,21 мл). Черную суспензию карбонилировали в автоклаве при 70°C в атмосфере CO при 5 бар в течение 5 часа. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат частично концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между AcOEt и водой. Органическую фазу промывали водой (2x 100 мл), высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом DCM/MeOH от 100/0 до 95/05 с получением 7,13 г (86%) метил-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (C3) в виде коричневой смолы.

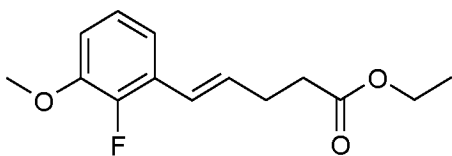
LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 424

Промежуточное соединение (A6). 1-Фтор-2-метокси-6,7,8,9-

тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-он



Стадия 1. Этил-5-(2-фтор-3-метоксифенил)пент-4-еноат

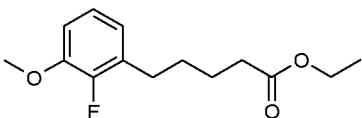


К раствору бромида [3-(этоксикарбонил)пропил]трифенилфосфония (30 г, 65,5 ммоль) в THF (300 мл), охлажденному при -78°C , добавляли бис(триметилсилил)амид калия (16 г, 80,45 ммоль) за 5 минут. Оранжевую суспензию перемешивали 1 час при -78°C и добавляли 2-фтор-3-метоксибензальдегид (10 г, 65 ммоль). Реакционной смеси давали достичь комнатной температуры на протяжении ночи при перемешивании. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, остаток поглощали в AcOEt (300 мл), промывали дважды бисульфитом натрия, 10% (вес/об.) водный раствор (50 мл).

Органическую фазу высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием смесью AcOEt/циклогексана 10/90 с получением 9 г (55%) (E)-этил-5-(2-фтор-3-метоксифенил)пент-4-еноата в виде желтого масла.

LC/MS (масса/заряд, M^+H): 253 смесь изомеров E/Z 69/31%

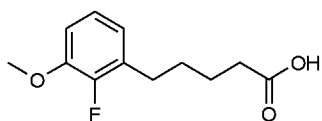
Стадия 2. Этил-5-(2-фтор-3-метоксифенил)пентаноат



К раствору (E)-этил-5-(2-фтор-3-метоксифенил)пент-4-еноата (9 г, 35,67 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг). Черную суспензию гидрогенизировали в автоклаве при комнатной температуре в атмосфере водорода при 10 бар в течение 24 часов. Взвесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 8,9 г (98%) этил-5-(2-фтор-3-этоксифенил)пентаноата в виде бесцветного масла.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 255

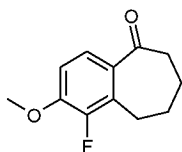
Стадия 3. 5-(2-Фтор-3-метоксифенил)пентановая кислота



К раствору этил-5-(2-фтор-3-метоксифенил)пентаноата (8,9 г, 35,00 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли воду (12 мл) и NaOH 32% (6 мл, 72 ммоль). Затем белую суспензию перемешивали в течение 2 часов при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 100 г льда и реакционную смесь подкисляли водным раствором HCl до pH 3. Полученное твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением 7,9 г (100%) 5-(2-фтор-3-метоксифенил)пентановой кислоты в виде белого твердого вещества.

LC/MS (масса/заряд, МН⁻): 225

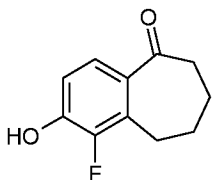
Стадия 4. 1-Фтор-2-метокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он (A6)



Добавляли 5-(2-фтор-3-метоксифенил)пентановую кислоту (4,8 г, 21,22 ммоль) к трифторметансульфоновой кислоте (19 мл, 212 ммоль), охлажденной при 5°C. Коричневый раствор перемешивали при 5°C в течение 1 часа. Добавляли лед (100 г) и AcOEt (100 мл), а затем водный раствор NaHCO₃ до тех пор, пока pH не стал 7. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,4 г (99%) 1-фтор-2-метокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-она (A6) в виде коричневого масла.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 209

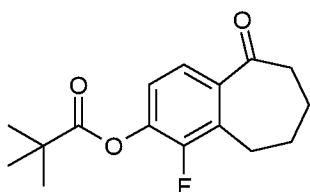
Промежуточное соединение (A7). 1-Фтор-2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он



К раствору 1-фтор-2-метокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-она (А6) (6,2 г, 29,8 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли AlCl_3 (4,76 г, 35,7 ммоль). Коричневую суспензию перемешивали в течение 1 часа при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры горячую смесь выливали в 900 г ледяной воды. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, 0,1 н. водным раствором HCl и высушивали с получением 5,3 г (92%) 1-фтор-2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-она (А7) в виде бежевого твердого вещества.

LC/MS (масса/заряд, MH^+): 195

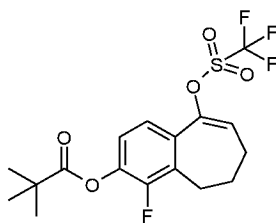
Промежуточное соединение (А8). 1-Фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору 1-фтор-2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-она (А7) (5,3 г, 27,3 ммоль) в ацетоне (150 мл) добавляли K_2CO_3 (3,77 г, 27,29 ммоль) и пивалоилхлорид (2,29 г/3,36 мл, 27,3 ммоль). Оранжевую суспензию перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и затем промывали ацетоном (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному осадку добавляли AcOEt (100 мл) и воду. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7,2 г (95%) 1-фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (А8) в виде бежевого твердого вещества.

LC/MS (масса/заряд, MH^+): 279

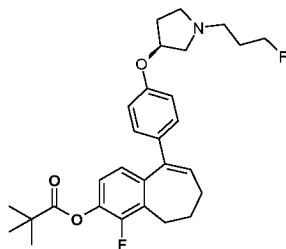
Промежуточное соединение (В4). 4-Фтор-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору 1-фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил-2,2-диметилпропаноата (А8) (2,05 г, 7,37 ммоль) в DCM (50 мл) по каплям добавляли пиридин (0,93 мл, 11,05 ммоль) и ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (2,5 мл, 14,73 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли лед (100 г). Фазы разделяли, водную фазу промывали с помощью DCM и собранные органические фазы высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали под давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием DCM с получением 2,5 г (83%) 4-фтор-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (В4) в виде желтого масла.

LC/MS (масса/заряд, MH^+): 411

Промежуточное соединение (С6). 4-Фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноат

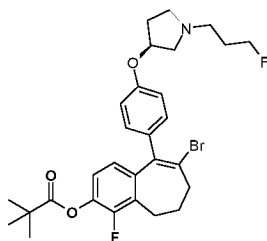


К раствору 4-фтор-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (В4) (700 мг, 1,71 ммоль) и (S)-1-(3-фторпропил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пирролидина (1) (595,72 мг, 1,71 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (0,5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,17 г, 3,58 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (139 мг, 0,171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и разделяли между водой и AcOEt . Водную фазу промывали с помощью AcOEt и собранные органические фазы высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием DCM/MeOH/NH₄OH 28% 93/6,3/0,07 с получением 0,55 г (67%) (4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (C6).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 484

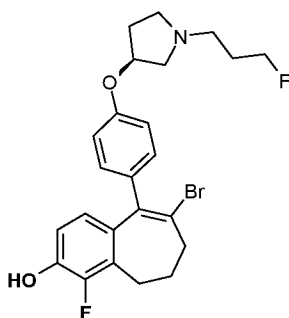
Промежуточное соединение (D6). (8-Бром-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноат



К раствору (4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (C6) (550 мг, 1,14 ммоль) в THF (30 мл) добавляли трибромид пиридиния (404 мг, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли раствор дигидрофосфата аммония (NH₄H₂PO₄) и AcOEt. Водную фазу промывали с помощью AcOEt и собранную органическую фазу высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 0,63 г (98%) 8-бром-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (D6).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 562

Промежуточное соединение (D7). 8-Бром-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ол

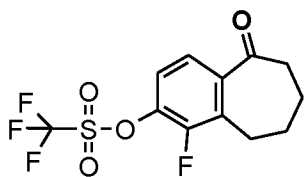


К раствору 8-бром-4-фтор-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (D6) (640 мг, 1,14 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaOH (2 н., 2,84 мл, 5,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли 2 мл 2 н. водного раствора HCl и pH доводили до 5 с помощью водного раствора хлорида аммония (NH₄Cl). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток поглощали в AcOEt. Фазы разделяли и водную фазу промывали с помощью AcOEt. Органические фазы объединяли и высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием DCM/MeOH: 95/05 с получением 0,47 г (86%) 8-бром-4-фтор-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D7) в виде серого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ ppm): 1,71-2,00 (m, 3 H) ; 2,20 (m, 2 H) ; 2,25-3,15 (m, 11 H) ; 4,50 (td, J=6,1 и 47,5 Гц, 2 H) ; 4,92 (m, 1 H) ; 6,38 (d, J=8,5 Гц, 1 H) ; 6,71 (t, J=8,5 Гц, 1 H) ; 6,88 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 7,10 (d, J=8,8 Гц, 2 H) ; 9,93 (s, 1 H) ; 10,03 (m, 1 H)

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 478

Промежуточное соединение (A9). 1-Фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-трифторметансульфонат



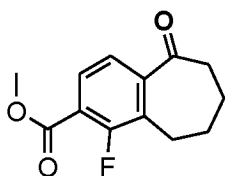
К раствору 1-фтор-2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-

бензо[7]аннулен-5-она (A7) (5,5 г, 28,32 ммоль) в DCM (35 мл) и лутидине (6,66 мл, 56,64 ммоль), охлажденному при 5°C в атмосфере аргона, добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (9,30 мл, 56,64 ммоль), при этом поддерживая температуру от 10 до 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 1 часа.

Добавляли лед (50 г) и взвесь разделяли между водой и DCM. Органическую фазу промывали водным раствором NaHCO_3 , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием DCM с получением 7,05 г (76%) 1-фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-трифторметансульфоната (A9) в виде коричневого масла.

LC/MS (масса/заряд, MH^+): 326

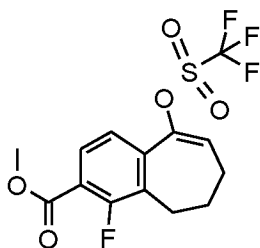
Промежуточное соединение (A10). Метил-1-фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-карбоксилат



К раствору 1-фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил-трифторметансульфоната (A9) (7 г, 21,46 ммоль) в DMF (20 мл) и MeOH (40 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2 (991,51 мг, 1,29 ммоль) и диизопропилэтиламин (7,5 мл). Черную суспензию карбонилировали в автоклаве при 70°C в атмосфере CO при 5 бар в течение 18 часа. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат частично концентрировали при пониженном давлении. К полученному осадку добавляли AcOEt и воду. Органическую фазу промывали водой и 0,5 н. водным раствором HCl , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием DCM с получением 3,4 г (67%) метил-1-фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-карбоксилата (A10) в виде бесцветного масла.

LC/MS (масса/заряд, MH^+): 237

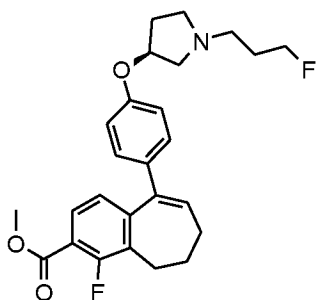
Промежуточное соединение (B5). Метил-4-фтор-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилат



К раствору метил-1-фтор-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-карбоксилата (A10) (1,15 г, 4,87 ммоль) в THF (25 мл), охлажденному при -10°C , добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид калия (1,94 г, 9,74 ммоль), а затем N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (1,95 г, 5,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -10°C и 20 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (500 мл) и AcOEt (200 мл). Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием DCM с получением 1,25 г (69%) метил-4-фтор-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (B5) в виде масла, которое применяли без очистки на следующей стадии.

LC/MS (масса/заряд, MH^+): 369

Промежуточное соединение (C7). Метил-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилат

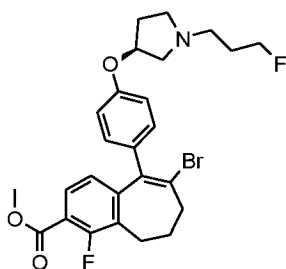


К раствору метил-4-фтор-9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (B5) (1,53 г, 4,15 ммоль), (S)-1-(3-фторпропил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-ил)фенокси)пирролидина (1) (1,60 г, 4,57 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd(dppf)Cl₂ в комплексе с DCM (191,98 мг, 0,25 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,85 г, 8,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в смесь воды (20 мл) и AcOEt (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали на целите и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием простым изопропиловым эфиром/MeOH 95/05 с получением 0,7 г (39%) метил-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (C7) в виде желтого масла.

LC/MS (масса/заряд, MН⁺): 442

Промежуточное соединение (D8). Метил-8-бром-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата гидробромид

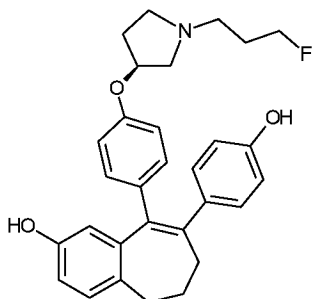


К раствору метил-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (C7) (900 мг, 2,04 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли трибромид пиридиния (880,11 мг, 2,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли воду (30 мл), затем органическую фазу высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученную меренгу очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом DCM/MeOH от 100/0 до 95/05 с получением 0,8 г (63%) метил-8-бром-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата гидробромида (D8) в виде оранжевой меренги.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 520

Примеры

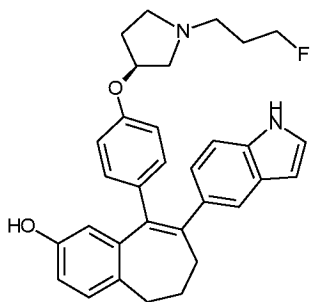
Пример 1. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-гидроксифенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-3-ол



Способ А.

К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ола (D2) (80 мг, 173,8 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 4 мл) добавляли 4-гидроксифенилбороновую кислоту (23,97 мг, 173,77 мкмоль), Cs₂CO₃ (119,02 мг, 364,92 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (8,51 мг, 10,43 мкмоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 30 минут и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 58 мг (71%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-гидроксифенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-3-ола.

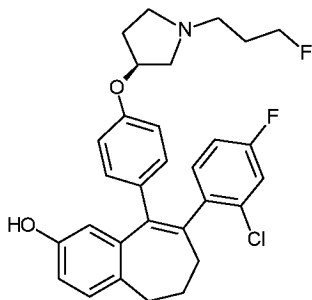
Пример 3. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1Н-индол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-3-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-

ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ола (D2) (80 мг, 173,8 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 4 мл) добавляли 5-индолилбороновую кислоту (30,77 мг, 191,15 мкмоль), Cs₂CO₃ (119,02 мг, 364,92 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (8,51 мг, 10,43 мкмоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 30 минут и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 12 мг (14%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1Н-индол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-3-ола.

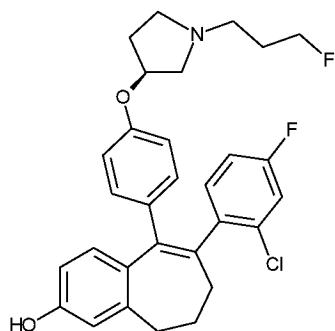
Пример 4. 6-(2-Хлор-4-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-3-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ола (D2) (80 мг, 173,8 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 4 мл) добавляли 2-хлор-4-фторфенилбороновую кислоту (23,10 мг, 132,50 мкмоль), Cs₂CO₃ (119,02 мг, 364,92 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (8,51 мг, 10,43 мкмоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 30 минут и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 50 мг (74%) 6-(2-хлор-4-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-3-ола.

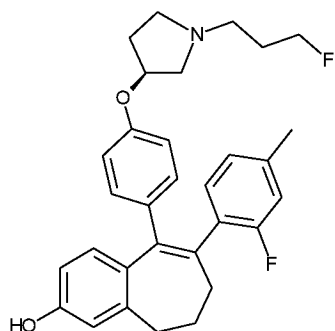
Пример 5. 6-(2-Хлор-4-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-

фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (60 мг, 130,33 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 3 мл) добавляли 2-хлор-4-фторфенилбороновую кислоту (23,43 мг, 130,33 мкмоль), Cs₂CO₃ (89,26 мг, 273,69 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (6,39 мг, 7,82 мкмоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 1 часа и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом метанола в дихлорметане (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 52 мг (78,2%) 6-(2-хлор-4-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

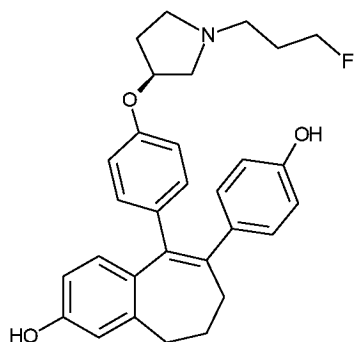
Пример 9. 6-(2-Фтор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (60 мг, 130,33 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 3 мл) добавляли 2-фтор-4-метилфенилбороновую кислоту (22,99 мг, 143,36 мкмоль),

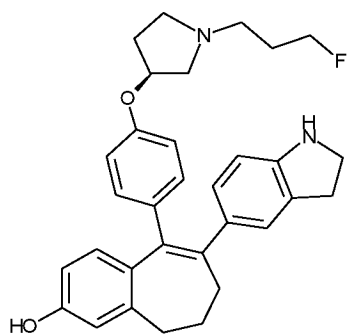
Cs₂CO₃ (89,26 мг, 273,69 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (6,39 мг, 7,82 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 52 мг (82%) 6-(2-фтор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 11. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-гидроксифенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол



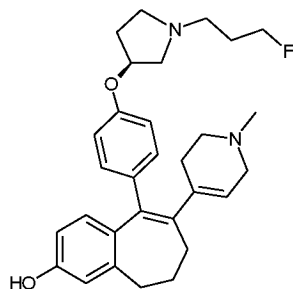
К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (60 мг, 130,33 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 3 мл) добавляли (4-гидроксифенил)бороновую кислоту (17,98 мг, 130,33 мкмоль), Cs₂CO₃ (89,26 мг, 273,69 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (6,39 мг, 7,82 мкмоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 40 минут и выливали в воду. Водную фазу промывали раствором DCM/MeOH (95/5; об./об.) и органические экстракты высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 52 мг (41%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-гидроксифенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 21. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-индолин-5-ил-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-((3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил)окси)фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (50 мг, 108,61 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 3 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин (26,62 мг, 108,61 мкмоль), Cs₂CO₃ (74,39 мг, 228,07 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (5,32 мг, 6,52 мкмоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 45 минут и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 32 мг (59%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-индолин-5-ил-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

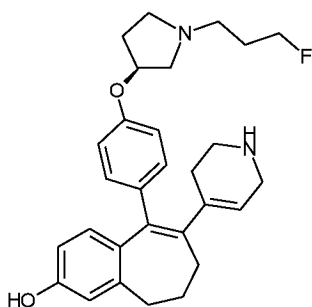
Пример 25. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-((3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил)окси)фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (139,3 мг, 302,58 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (81,01 мг, 363,09 мкмоль), Cs₂CO₃ (197,17 мг, 605,15 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (13,28 мг, 18,15 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 82°C в течение 1,5 часа и разделяли между водой и DCM. Водную фазу промывали с помощью DCM

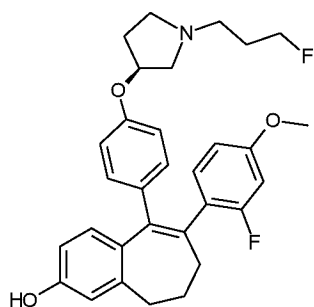
и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 63,7 мг (44,2%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(1-метил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 26. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору сложного трет-бутилового эфира 4-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-илокси] фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (пример 24, 78,2 мг, 138,97 мкмоль) в MeOH (1,5 мл) добавляли HCl (120 мкл, 4 н. раствор диоксана). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 60,9 мг (94,7%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

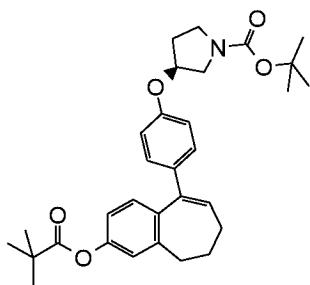
Пример 29. 6-(2-Фтор-4-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-((3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил)окси)фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (125,5 мг, 272,60 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) добавляли 2-фтор-4-метоксифенилбороновую кислоту (66,73 мг, 384,80 мкмоль), Cs₂CO₃ (177,64 мг, 545,20 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (11,97 мг, 16,36 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа и разделяли между водой и DCM. Водную фазу промывали с помощью DCM и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в простом диизопропиловом эфире (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 78 мг (56,6%) 6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 36. 5-[4-[(3S)-1-(1,1-дидейтерио-3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-фтор-4-метилфенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол

Стадия 1. Трет-бутил-(3S)-3-(4-{3-[(2,2-диметилпропаноил)окси]-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-9-ил}феноксипирролидин-1-карбоксилат (E1)

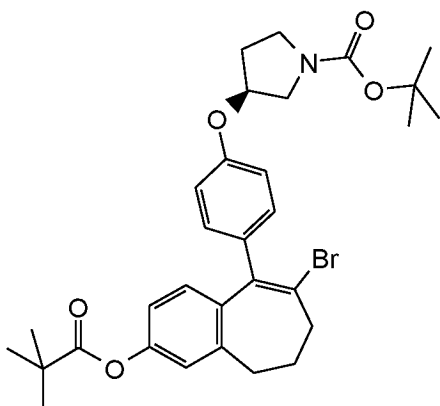


К раствору 9-(трифторметансульфонилокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (B2) (6,56 г, 16,72 ммоль) в диоксане (45 мл) добавляли трет-бутил-(3S)-3-[4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилат (с) (6,51 г, 16,72 ммоль), Cs₂CO₃ (23 мл, 34,50 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,44 г, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и разделяли между водой и AcOEt. Водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt и органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью гептана и DCM (60/40; об./об.) с получением 7,188 г (85%) трет-бутил-(3S)-3-(4-{3-[(2,2-диметилпропаноил)окси]-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-9-ил}фенокси)пирролидин-1-карбоксилата (E1).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 507

Стадия 2. Трет-бутил-(3S)-3-(4-{8-бром-3-[(2,2-диметилпропаноил)окси]-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-9-ил}фенокси)пирролидин-1-карбоксилат (F1)

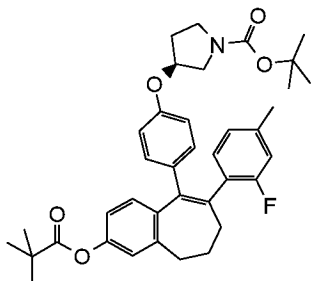


К раствору трет-бутил-(3S)-3-(4-{3-[(2,2-диметилпропаноил)окси]-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-9-ил}фенокси)пирролидин-1-карбоксилата (E1) (7,18 г, 14,20 ммоль) в THF (60 мл) добавляли трибромид пиридиния (5,00 г, 15,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и разделяли между водой и AcOEt. Водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt и органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM и MeOH (96/4; об./об.) с получением 3,43 г (41,3%) трет-бутил-(3S)-3-(4-{8-бром-3-[(2,2-диметилпропаноил)окси]-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-9-

ил}фенокси) пирролидин-1-карбоксилата (F1).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 484 и 486 (М-ВOC).

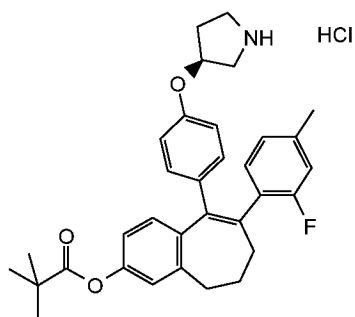
Стадия 3. Трет-бутил-(3S)-3-(4-{3-[(2,2-диметилпропаноил)окси]-8-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-9-ил}фенокси) пирролидин-1-карбоксилат (G1)



К раствору (3S)-3-(4-{8-бром-3-[(2,2-диметилпропаноил)окси]-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-9-ил}фенокси) пирролидин-1-карбоксилата (F1) (500 мг, 855,37 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли 2-фтор-4-метилфенилбороновую кислоту (150,89 мг, 940,91 мкмоль), Cs₂CO₃ (2,5 мл, 3,75 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (65,88 мг, 85,54 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов и разделяли между водой и AcOEt. Водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt и органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью гептана и DCM (50/50; об./об.) с получением 285 мг (54,3%) трет-бутил-(3S)-3-(4-{3-[(2,2-диметилпропаноил)окси]-8-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-9-ил}фенокси) пирролидин-1-карбоксилата (G1).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 614

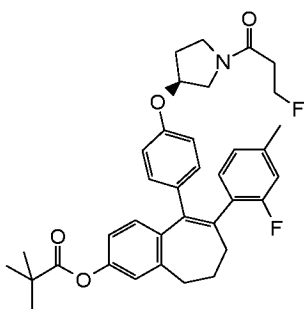
Стадия 4. 8-(2-Фтор-4-метилфенил)-9-(4-{[(3S)-пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата гидрохлоридная соль (H1)



К раствору трет-бутил- (3S) -3- (4- {3- [(2,2-диметилпропаноил) окси] -8- (2-фтор-4-метилфенил) -6,7-дигидро-5Н-бензо [7] аннулен-9-ил} фенокси) пирролидин-1-карбоксилата (G1) (295 мг, 480,65 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 н., 1,20 мл, 4,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое растирали с диизопропиловым эфиром, фильтровали и высушивали с получением 221 мг (59,5%) 8- (2-фтор-4-метилфенил) -9- (4- { [(3S) -пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5Н-бензо [7] аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата в виде гидрохлоридной соли (H1).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 514

Стадия 5. 8- (2-Фтор-4-метилфенил) -9- (4- { [(3S) -1- (3-фторпропаноил) пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5Н-бензо [7] аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноат (J1)

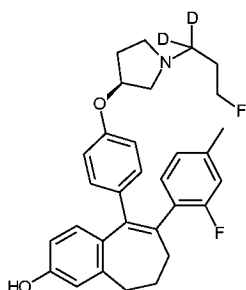


К раствору 8- (2-фтор-4-метилфенил) -9- (4- { [(3S) -пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5Н-бензо [7] аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (H1) (163 мг, 317,34 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли 3-фторпропановую кислоту (30,76 мг, 317,34 мкмоль), 4-диметиламинопиридин (121,15 мг, 952,02 мкмоль) и 1- (3-диметиламинопропил) -3-этилкарбодиимида гидрохлорид (76,84 мг, 380,81 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 часов и разделяли между водой и AcOEt. Водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt и органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM и MeOH (97/3; об./об.) с получением 180 мг (96,5%) 8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропаноил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (J1).

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 588

Стадия 6. 5-[4-[(3S)-1-(1,1-дидейтерио-3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-фтор-4-метилфенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол (Ic)

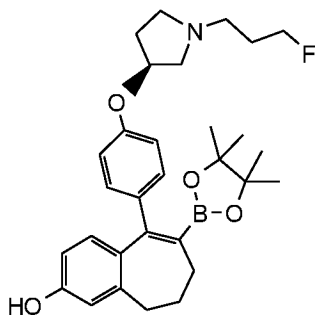


К раствору 8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропаноил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (J1) (180 мг, 306,28 мкмоль) в диэтиловом эфире (5 мл) добавляли алюмодейтерид лития (39,36 мг, 918,84 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли с помощью DCM и добавляли раствор бис-тартрата натрия-калия (1 н.). Образованное твердое вещество фильтровали и фильтрат высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM и MeOH (97/3; об./об.) с получением 36 мг (23,9%) 5-[4-[(3S)-1-(1,1-дидейтерио-3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-фтор-4-метилфенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола (Ic).

Пример 39. 6-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол

Стадия 1. 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-

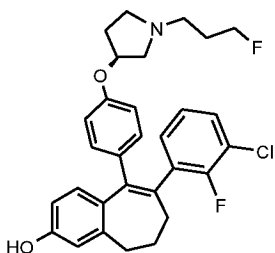
ил]окси}фенил)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ол (D')



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (2,03 г, 4,41 ммоль) в диоксане (25 мл) и воде (10 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,34 г, 5,29 ммоль), Cs₂CO₃ (2,88 г, 8,82 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (203,77 мг, 264,56 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 45 минут и разделяли между DCM и водой. Фазы разделяли и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток сначала очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением неочищенного твердого вещества, которое дополнительно отделяли на Chiralpak AD 20 мкм с элюированием смесью гептана, этанола и триэтиламина (90/9,9/0,1; об./об./об.) с получением 967 мг (43%) 5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ола (D').

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 509

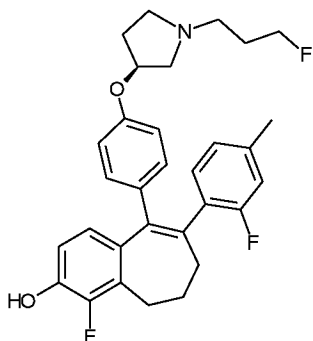
Стадия 2. 6-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-

8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ола (D') (100,3 мг, 197,66 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 3-хлор-2-фторйодбензол (60,83 мг, 237,19 мкмоль), Cs₂CO₃ (128,93 мг, 395,31 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (9,68 мг, 11,86 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 6 часов и разделяли между DCM и водой. Водную фазу промывали с помощью DCM и органические фазы сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 18 мг (18%) 6-(3-хлор-2-фторфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 45. 1-Фтор-6-(2-фтор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



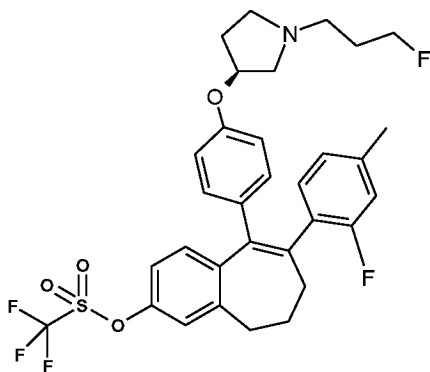
К раствору 8-бром-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D7) (60 мг, 125,43 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 2-фтор-4-метилфенилбороновую кислоту (22,12 мг, 137,97 мкмоль), Cs₂CO₃ (81,73 мг, 250,85 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (6,15 мг, 7,53 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут и образованное твердое вещество фильтровали и промывали диоксаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 45 мг (71%) 1-фтор-6-(2-фтор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-

ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 48. 6-(2-Фтор-4-метилфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота

Способ С

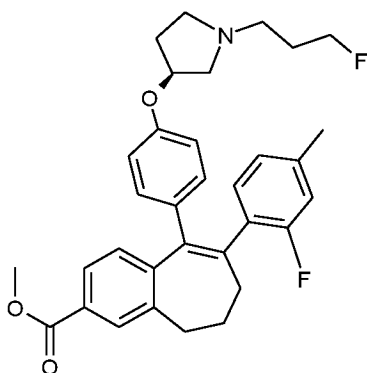
Стадия 1. 8-(2-Фтор-4-метилфенил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-трифторметансульфонат



К раствору 8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (пример 9, 840 мг, 1,60 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли пиридин (387,4 мкл, 4,79 ммоль) и ангидрид трифторметансульфоной кислоты (839,5 мкл, 4,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выливали на лед и разделяли между водой и DCM. Водную фазу промывали с помощью DCM и собранные органические фазы последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 860 мг (86,6%) неочищенного 8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-трифторметансульфоната.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 622

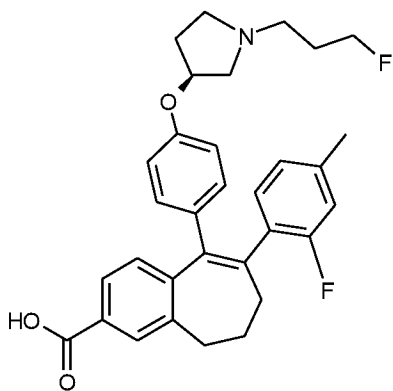
Стадия 2. Метил-8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилат



К раствору 8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-трифторметансульфоната (860 мг, 1,35 ммоль) в DMF (10 мл) и MeOH (5 мл) добавляли триэтиламин (1 мл), Pd(OAc)₂ (60,52 мг, 269,54 мкмоль) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (dppp) (115,80 мг, 269,54 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в атмосфере CO (2 бара) в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью циклогексана и AcOEt (80/20; об./об.) с получением 400 мг (55,8%) метил-8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 532

Стадия 3. 8-(2-Фтор-4-метилфенил)-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоновая кислота



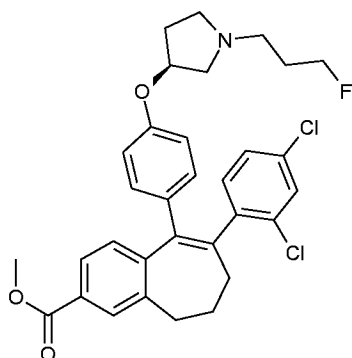
К раствору метил-8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (390 мг, 733,59 мкмоль), MeOH (20

мл) добавляли раствор NaOH (5 н., 1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали водой (25 мл) и подкисляли с помощью водного HCl (5 н., 1,5 мл), и образованной твердое вещество промывали водой и высушивали под вакуумом. Остаток очищали с помощью растирания в диизопропиловом эфире с получением 180 мг (47,4%) 8-(2-фтор-4-метилфенил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоновой кислоты.

Пример 51. 6-(2,4-Дихлорфенил)-5-[4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил}-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота

Способ В

Стадия 1. Сложный метиловый эфир 6-(2,4-дихлорфенил)-5-{4-[1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7H-бензоциклогептен-2-карбоновой кислоты

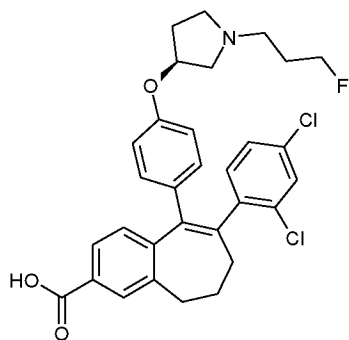


К раствору метил-8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата гидробромида (D5) (150 мг, 298,56 мкмоль) в диоксане (12 мл) и воде (2 мл) добавляли 2,4-дихлорфенилбороновую кислоту (62,67 мг, 328,41 мкмоль), Cs₂CO₃ (204,48 мг, 626,97 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (14,63 мг, 17,91 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов и разделяли между AcOEt и водой. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM, ацетонитрила и MeOH (96/2/2; об./об./об.) с получением 80 мг

(47%) сложного метилового эфира 6-(2,4-дихлорфенил)-5-{4-[1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-карбоновой кислоты.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 568

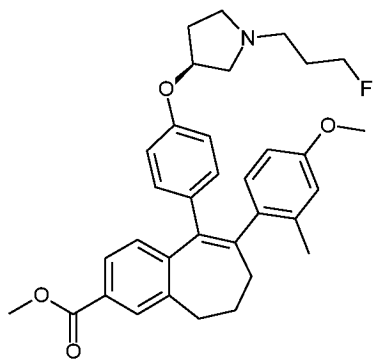
Стадия 2. 6-(2,4-Дихлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота



К раствору сложного метилового эфира 6-(2,4-дихлорфенил)-5-{4-[1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-карбоновой кислоты (80 мг, 140,72 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор NaOH (562,88 мкл, 5 М), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 часов, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток поглощали водой (10 мл) и добавляли водный раствор HCl (5 М) до достижения pH 7. Взвесь экстрагировали с помощью DCM, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM, ацетонитрила и MeOH (90/5/5; об./об./об.) с получением 60 мг (77%) 6-(2,4-дихлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты.

Пример 63. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-метокси-2-метилфенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид

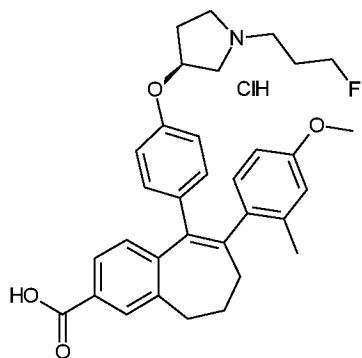
Стадия 1. Сложный метиловый эфир 6-(4-метокси-2-метилфенил)-5-{4-[1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-карбоновой кислоты



К раствору метил-8-бром-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата гидробромида (D5) (250 мг, 497,60 мкмоль) в диоксане (12 мл) и воде (2 мл) добавляли 4-метокси-2-метилфенилбороновую кислоту (90,85 мг, 547,36 мкмоль), Cs₂CO₃ (340,81 мг, 1,04 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (24,38 мг, 29,86 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов и разделяли между AcOEt и водой. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM, ацетонитрила и MeOH (96/2/2; об./об./об.) с получением 280 мг (100%) неочищенного сложного метилового эфира 6-(4-метокси-2-метилфенил) -5-{ 4-[1-(3-фторпропил) пирролидин-3-илокси] фенил} -8,9-дигидро-7H-бензоциклогептен-2-карбоновой кислоты.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 544

Стадия 2. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил] -6-(4-метокси-2-метилфенил) -8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид

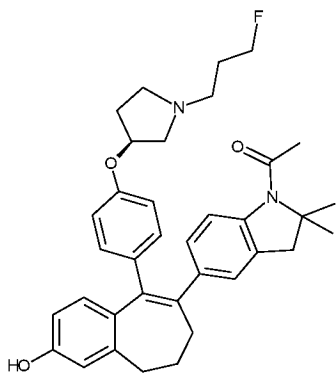


К раствору сложного метилового эфира 6-(4-метокси-2-метилфенил) -5-{ 4-[1-(3-фторпропил) пирролидин-3-илокси] фенил} -

8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-карбоновой кислоты (280 мг, 543,668 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор NaOH (5 М, 1,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 часов и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток поглощали водой (25 мл) и добавляли водный раствор HCl (5 М) до достижения pH 7. Взвесь экстрагировали с помощью DCM, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM, ацетонитрила и MeOH (90/5/5; об./об./об.) с получением твердого вещества. Данное твердое вещество растирали в диизопропиловом эфире с безводной HCl (2 М в диэтиловом эфире) с получением твердого вещества, которое фильтровали и высушивали с получением 134 мг (46%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-метокси-2-метилфенил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорида.

Пример 70. 6-(2,2-Диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол

Стадия 1. 1-[5-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-илокси]фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидроиндол-1-ил]этанон

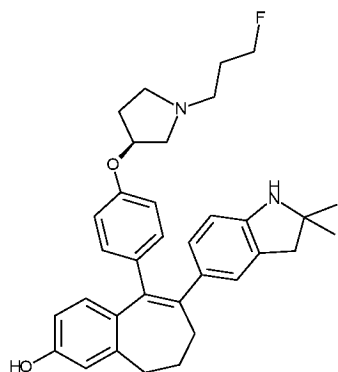


К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (93,8 мг, 203,75 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 1-(2,2-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этанон (64,72 мг, 205,32 мкмоль), Cs₂CO₃ (132,90 мг, 407,49 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (9,98 мг, 12,22 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 72°C в течение 45 минут и

разделяли между DCM и водой. Фазы разделяли на колонке со смолой для гидрофобных взаимодействий и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 77 мг (67%) 1-[5-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидроиндол-1-ил]этанона.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 569

Стадия 2. 6-(2,2-Диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол

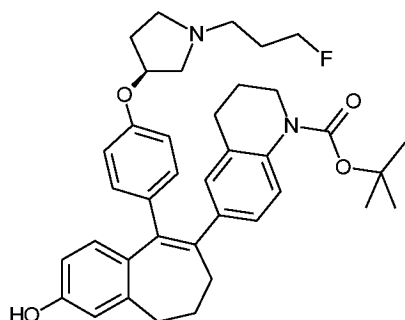


К раствору (S)-1-(5-(9-(4-((1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил)окси)фенил)-3-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-8-ил)-2,2-диметилиндолин-1-ил)этанона (73 мг, 128,36 мкмоль) в диоксане (1,9 мл) добавляли водный раствор HCl (1 н., 1,5 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Фазы разделяли на колонке со смолой для гидрофобных взаимодействий и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 39 мг (58%) 6-(2,2-диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 73. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-

ил]оксифенил]-6-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол

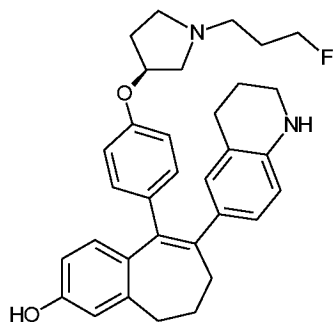
Стадия 1. Сложный трет-бутиловый эфир 6-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты.



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (93,4 мг, 202,88 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)карбоксилат (85,18 мг, 237,09 мкмоль), Cs₂CO₃ (132,33 мг, 405,75 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (9,94 мг, 12,17 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 72°C в течение 45 минут и разделяли между DCM и водой. Фазы разделяли на колонке со смолой для гидрофобных взаимодействий и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 75 мг (60,3%) сложного трет-бутилового эфира 6-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты.

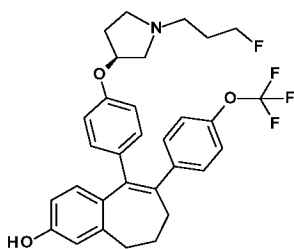
LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 613

Стадия 2. 6-(2,2-Диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору сложного трет-бутилового эфира 6-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты в DCM (2,4 мл) добавляли HCl (1 М в простом диэтиловом эфире, 1,17 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Фазы разделяли на колонке со смолой для гидрофобных взаимодействий и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 57,3 мг (95,1%) 6-(2,2-диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

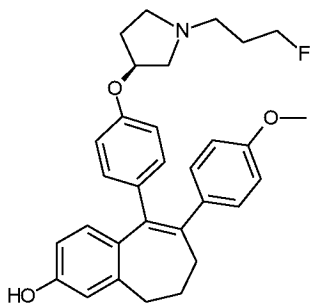
Пример 75. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (92,9 мг, 201,79 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 4-(трифторметокси)фенилбороновую кислоту (54,12 мг, 254,93 мкмоль), Cs₂CO₃ (131,63 мг, 403,58 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (9,89 мг, 12,11 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 72°C в течение 45 минут и разделяли между DCM и водой. Фазы разделяли на колонке со смолой для гидрофобных взаимодействий и органическую

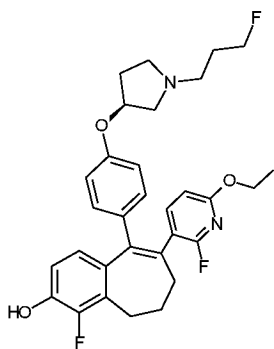
фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 71,3 мг (61,4%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 76. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-метоксифенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол



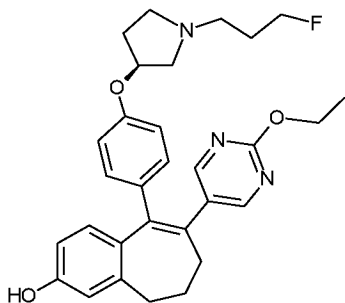
К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (74,9 мг, 162,69 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 4-метоксифенилбороновую кислоту (34,49 мг, 222,45 мкмоль), Cs₂CO₃ (131,91 мг, 404,45 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (9,91 мг, 12,13 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 72°C в течение 45 минут и разделяли между DCM и водой. Фазы разделяли на колонке со смолой для гидрофобных взаимодействий и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 63,9 мг (64,8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-метоксифенил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 82. 6-(6-Этоксифтор-3-пиридил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-4-фтор-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D7) (60 мг, 125,43 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 6-этоксипиридин-3-ил-бороновую кислоту (25,52 мг, 137,97 мкмоль), Cs₂CO₃ (171,05 мг, 525,0 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (9,66 мг, 12,54 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа и разделяли между водой и AcOEt. Водную фазу промывали с помощью AcOEt и органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали дважды с помощью колоночной хроматографии с элюированием сначала смесью диизопропилового эфира/MeOH (90/10; об./об.) и смесью DCM/MeOH (98/2) с получением 38 мг (56,3%) 6-(6-этоксипиридин-3-ил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

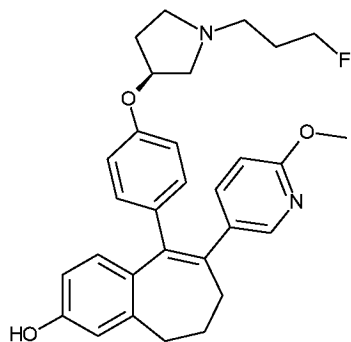
Пример 107. 6-(2-Этоксипиримидин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (74,9 мг, 162,69 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 2-этоксипиримидин-5-ил-бороновую кислоту (30,06 мг, 178,96 мкмоль), Cs₂CO₃ (106,12 мг, 325,38 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (7,97

мг, 9,76 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 72°C в течение 1 часа, разделяли между водой и DCM и фазы разделяли на разделительной колонке для гидрофобной хроматографии. Органические растворители концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 47,3 мг (57,7%) 6-(2-этоксипиримидин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

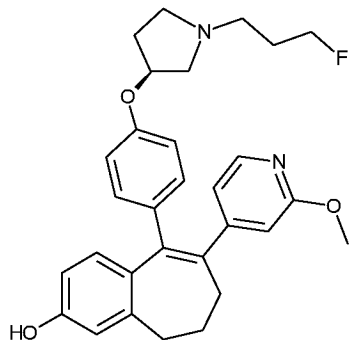
Пример 108. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(6-метокси-3-пиридил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (90 мг, 195,49 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 4 мл) добавляли 2-метокси-5-пиридинбороновую кислоту (37,77 мг, 234,59 мкмоль), Cs₂CO₃ (133,89 мг, 410,53 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (9,58 мг, 11,73 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 30 минут и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 4%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 59 мг (61,8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(6-метокси-3-пиридил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

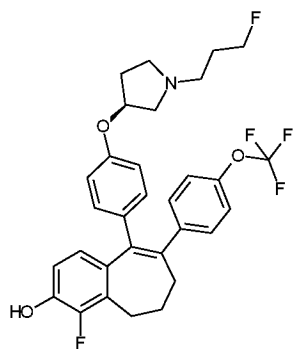
Пример 109. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-метокси-4-пиридил)-8,9-дигидро-7H-

бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (90 мг, 195,49 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об.; 4 мл) добавляли 2-метоксипиридин-4-бороновую кислоту (36,99 мг, 234,59 мкмоль), Cs₂CO₃ (133,89 мг, 410,53 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (9,58 мг, 11,73 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 30 минут и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 4%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой с получением 60 мг (62,8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(2-метокси-4-пиридил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 114. 1-Фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол

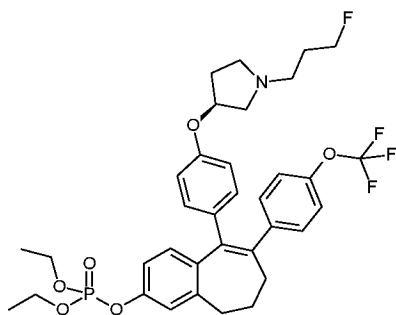


К раствору 8-бром-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ола (D7) (60 мг, 125,43 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 4-(трифторметокси)фенилбороновую кислоту (29 мг, 137,97 мкмоль), Cs₂CO₃ (81,73 мг, 250,85 мкмоль)

и Pd(dppf)Cl_2 (6,15 мг, 7,53 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут и твердое вещество фильтровали и промывали диоксаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 45 мг (71%) 1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 163. [5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ил] дигидрофосфат

Стадия 1. Диэтил-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-8-[4-(трифторметокси)фенил]-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-фосфат

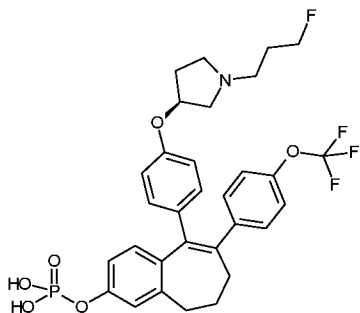


К раствору 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-трифторметокси]фенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ола (пример 75, 312 мг, 576,10 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли триэтиламин (353,1 мкл, 2,54 ммоль) и диэтилхлорфосфат (249,76 мкл, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 28 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 256 мг (65,6%) диэтил-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-8-[4-(трифторметокси)фенил]-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-ил-фосфата.

LC/MS (масса/заряд, MH^+): 678

Стадия 2. [5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7H-

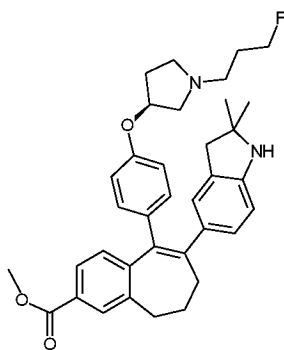
бензо[7]аннулен-2-ил] дигидрофосфат



К раствору диэтил-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-8-[4-(трифторметокси)фенил]-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-фосфата (256 мг, 377,77 мкмоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли йодтриметилсилан (277,12 мкл, 1,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с сильной катионообменной смолой (SCX) и колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом ацетонитрила в воде (от 20% до 80%) с получением 167 мг (70,3%) [5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ил] дигидрофосфата.

Пример 174. 6-(2,2-Диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид

Стадия 1. Метил-8-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилат

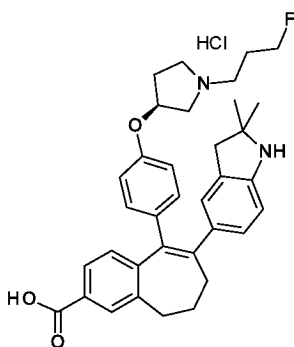


К раствору метил-8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата гидробромида (D5) (500 мг, 845,91

мкмоль) в диоксане (12 мл) и воде (2 мл) добавляли 1-(2,2-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этанон (279,98 мг, 888,21 мкмоль), Cs₂CO₃ (744,91 мг, 2,28 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (41,45 мг, 50,75 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 1 часа, добавляли DCM и органическую фазу промывали насыщенным раствором NH₄Cl. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM, ацетонитрила и MeOH (96/2/2; об./об./об.) с получением 250 мг (48,4%) метил-8-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата.

LC/MS (масса/заряд, MН⁺): 611

Стадия 2. 6-(2,2-Диметилиндолин-5-ил)-5-[4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид

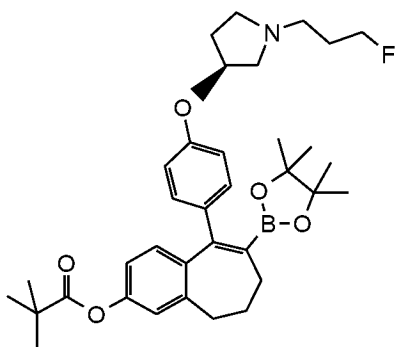


К раствору метил-8-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (240 мг, 392,95 мкмоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaOH (15,72 мг, 392,95 мкмоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток поглощали водой (15 мл), добавляли HCl (5 М, 1 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Раствор NaOH добавляли до достижения pH 7 и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с

диизопропиловым эфиром, фильтровали и высушивали с получением 211 мг (90,8%) 6-(2,2-диметилиндолин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты гидрохлорида.

Пример 189. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол

Стадия 1. 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноат

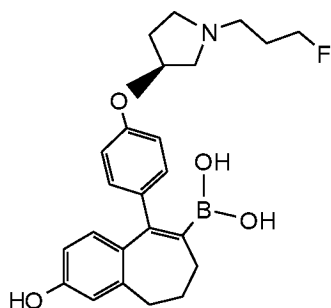


К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (D3) (1 г, 1,84 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (5 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (559,65 мг, 2,20 ммоль), Cs₂CO₃ (1,20 г, 3,67 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (84,87 мг, 110,19 мкмоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и разделяли между DCM и водой. Водную фазу промывали с помощью DCM и собранную органическую фазу высушивали, пропуская через разделительную колонку для гидрофобной хроматографии, и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM и MeOH (98/2; об./об.) с получением 426 мг (39,2%) 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата.

LC/MS (масса/заряд, MН⁺): 592 (MН⁺).

Стадия 2. [9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-

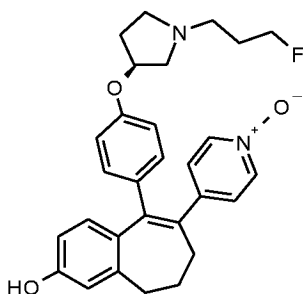
ил]окси}фенил)-3-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-8-ил]бороновая кислота



К раствору 9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ил-2,2-диметилпропаноата (426 мг, 720,13 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaOH (2 н., 2,16 мл, 4,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа и добавляли HCl (2 н., 2,2 мл). Водные фазы промывали с помощью DCM и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью DCM и MeOH (95/5, об./об.), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг (32,7%) неочищенной [9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-3-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-8-ил]бороновой кислоты.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 426 (М+Н).

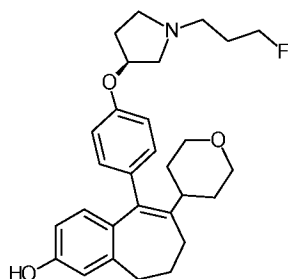
Стадия 3. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору [9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-3-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-8-ил]бороновой кислоты (100 мг, 235,12 мкмоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли 4-бромпиридин-1-оксид (57,28 мг, 329,17 мкмоль), Cs₂CO₃ (161,04 мг, 493,76 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (11,52

мг, 14,11 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 4%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 21 мг (18,8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

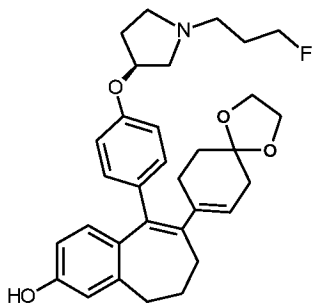
Пример 203. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-тетрагидропиран-4-ил-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)-пирролидин-3-илокси]-фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ола (пример 202, 110 мг, 237,28 мкмоль) в AcOEt (3 мл) и этаноле (5 мл) добавляли палладий на угле (10%, 2,53 мг, 23,73 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере водорода (5 бар) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали на целите, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM и MeOH (90/10; об./об.) с получением 61 мг (55%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-тетрагидропиран-4-ил-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 204. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-гидроксициклогексил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол

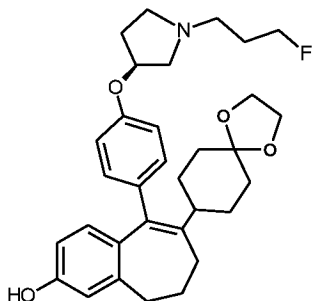
Стадия 1. 6-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)-5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (500 мг, 1,09 ммоль) в диоксане/воде (80/20; об./об., 25 мл) добавляли сложный пинакоиловый эфир 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-бороновой кислоты (412,93 мг, 1,52 ммоль), Cs₂CO₃ (743,85 мг, 2,28 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (53,22 мг, 65,16 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 4%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 485 мг (85,9%) 6-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)-5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ола.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 520

Стадия 2. 6-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)-5-{4-[(S)-1-(3-фторфенил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ол

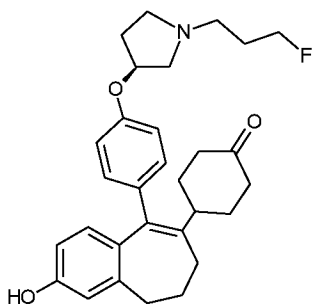


К раствору 6-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)-5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ола (485 мг, 933,31 мкмоль) в AcOEt (10 мл) и этанола (10 мл) добавляли палладий на угле (10%, 9,93 мг, 93,33

мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере водорода (5 бар) в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 487 мг (100%) неочищенного 6-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)-5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ола.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 522

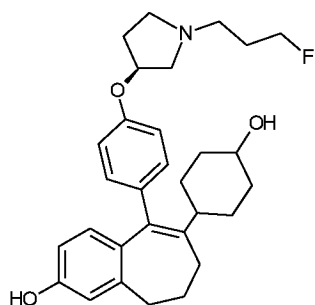
Стадия 3. 4-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)циклогексанон



К раствору неочищенного 6-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)-5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-2-ола (487 мг, 933,53 мкмоль) в ацетоне (2 мл) добавляли концентрированный водный раствор HCl (1,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и DCM и фазы разделяли на колонке со смолой для гидрофобных взаимодействий. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью MeOH в DCM (3/97; об./об.) с получением 390 мг (87,5%) 4-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)циклогексанона.

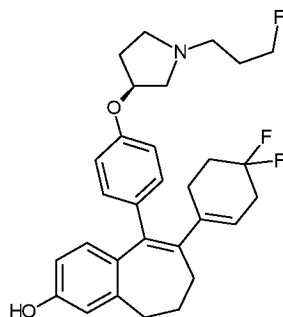
LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 478.

Стадия 4. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-гидроксициклогексил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 4-(5-{4-[(S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-илокси]фенил}-2-гидрокси-8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил)циклогексанона (200 мг, 418,74 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли борогидрид натрия (147,3 мг, 3,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней и добавляли воду. Образующееся твердое вещество фильтровали, промывали водой и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 28 мг (14%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-гидроксициклогексил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

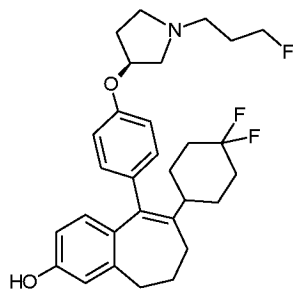
Пример 207. 6-(4,4-Дифторциклогексен-1-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (200 мг, 434,42 мкмоль) в диоксане/воде (80/20; об./об., 10 мл) добавляли 2-(4,4-дифторциклогексен-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (127,24 мг, 521,30 мкмоль), Cs₂CO₃ (297,53 мг, 912,28 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (20,08 мг, 26,07 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 30 минут и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием

градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 95 мг (44%) 6-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

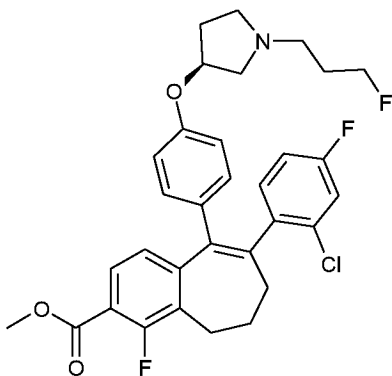
Пример 208. 6-(4,4-Дифторциклогексил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 6-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола (95 мг, 190,92 мкмоль) в AcOEt (3 мл) и этаноле (5 мл) добавляли палладий на угле (10%, 2,03 мг, 19,09 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере водорода (5 бар) в течение 2 часов и фильтровали на целите, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью MeOH в DCM (3/97; об./об.) с получением 70 мг (73,4%) 6-(4,4-дифторциклогексил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

Пример 213. 6-(2-Хлор-4-фторфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота

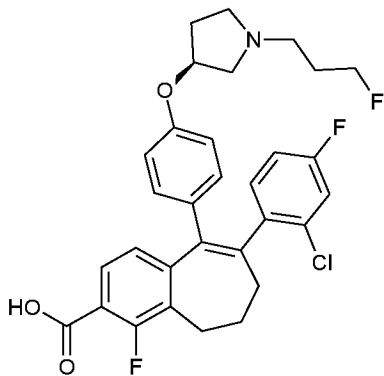
Стадия 1. Метил-8-(2-хлор-4-фторфенил)-4-фтор-9-(4-{[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси}фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилат



К раствору метил-8-бром-4-фтор-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата гидробромида (D8) (200 мг, 332,60 мкмоль) в диоксане (15 мл) добавляли 2-хлор-4-фторфенилбороновую кислоту (69,59 мг, 399,12 мкмоль), Cs₂CO₃ (465,64 мкл, 698,46 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (15,37 мг, 19,96 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 5%) с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали на колонке с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 170 мг (89,7%) метил-8-(2-хлор-4-фторфенил)-4-фтор-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата.

LC/MS (масса/заряд, МН⁺): 570

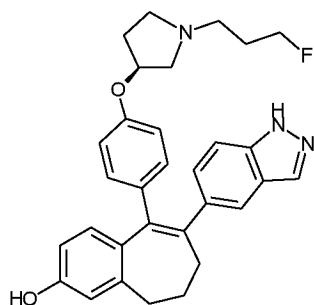
Стадия 2. 6-(2-Хлор-4-фторфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновая кислота



К раствору метил-8-(2-хлор-4-фторфенил)-4-фтор-9-(4-{ [(3S)-1-(3-фторпропил) пирролидин-3-ил] окси} фенил) -6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-карбоксилата (170 мг, 298,22 мкмоль) в MeOH

(150 мл) добавляли 5 М NaOH (238,58 мкл, 1,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов, добавляли водный раствор HCl (5 н.) и очищали на колонке с сильной катионообменной смолой (SCX) с получением 65 мг (39,2%) 6-(2-хлор-4-фторфенил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты.

Пример 215. 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1Н-индазол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол



К раствору 8-бром-9-(4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]окси)фенил)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-3-ола (D4) (306,6 мг, 665,97 мкмоль) в диоксане (4 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (201 мг, 823,43 мкмоль), Cs₂CO₃ (557 мг, 1,71 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (70 мг, 85,72 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 72°C в течение 4 часов и разделяли между водой и DCM. Фазы разделяли на колонке со смолой для гидрофобных взаимодействий и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием градиентом MeOH в DCM (от 0% до 10%) с получением 26 мг (8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1Н-индазол-5-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ола.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению подвергали фармакологическим тестам для определения их антагонистического эффекта и эффекта разрушения в отношении эстрогеновых рецепторов.

Тест А. Биохимическая антагонистическая активность в отношении эстрогеновых рецепторов дикого типа (WT) и мутантных

эстрогеновых рецепторов

Тест А предусматривает измерение *in vitro* антагонистической активности соединений по настоящему изобретению в отношении эстрогеновых рецепторов.

Измерения показателей антагонистической активности выполняли с использованием анализа с коактиватором эстрогеновых рецепторов, как описано ниже в данном документе.

Антагонистическую эффективность соединений оценивали с использованием анализа TR-FRET с коактиватором ER α LanthaScreen® (ThermoFisher) с модификациями. Он представляет собой конкурентный анализ, в котором связывание тестируемого соединения с комплексом, состоящим из (i) белка His6-ER α 298-554, представляющего лигандсвязывающий домен ER α , (ii) меченного Tb антитела к His6, (iii) меченного флуоресцеином пептида коактиватора PGC1 α (EAEEPSLLKKLLLPANTQ) и (iv) эстрадиола, приводит к снижению сигнала TR-FRET из-за диссоциации пептида коактиватора. Белки His6-ER α 298-554 экспрессировали в виде белков WT или мутантов D538G или Y537S в *E. coli* и очищали с помощью аффинной хроматографии. Данный анализ осуществляется в гомогенном формате "смешивай-и-считывай". В типичном эксперименте 4 мкл смеси из 0,5 нМ His6-ER α 298-554, 0,5 нМ меченного Tb антитела к His6, 250 нМ пептида PGC1 α и 3 нМ эстрадиола в 100 мМ фосфата калия, pH 7,4, 0,01% Tween-20, 0,02% NaN₃, 5 мМ DTT, добавляли к 40 нл тестируемого соединения в DMSO и инкубировали на протяжении ночи при комнатной температуре. Рассчитывали отношение излучения TR-FRET при 520:495 нм, и его применяли для определения значения IC₅₀ из кривой "доза-эффект", аппроксимированной к 4-параметрическому логистическому уравнению.

Антагонистическая активность применительно к эстрогеновым рецепторам в данном тесте описывается концентрацией, которая ингибирует 50% активности эстрогеновых рецепторов (или IC₅₀) в нМ.

В таблице 2 ниже указаны биохимические результаты антагонистической активности соединений согласно настоящему

изобретению в отношении эстрогеновых рецепторов WT и мутантных эстрогеновых рецепторов, и продемонстрировано, что протестированные соединения обладают антагонистической активностью, связанной с эстрогеновыми рецепторами.

Таблица 2

Примеры	Антагонизм в отношении WT, IC50 (нМ)	Антагонизм в отношении D538G, IC50 (нМ)	Антагонизм в отношении Y537S, IC50 (нМ)
Пример 1	7	32	22
Пример 2	5	30	22
Пример 3	37	268	139
Пример 4	19	117	68
Пример 5	7	21	21
Пример 6	2	4	3
Пример 7	5	36	19
Пример 8	3	15	8
Пример 9	3	20	10
Пример 10	2	5	3
Пример 11	2	4	3
Пример 12	3	18	10
Пример 13	4	19	11
Пример 14	3	15	7
Пример 15	5	37	24
Пример 16	14	109	63
Пример 17	3	24	15
Пример 18	5	28	21
Пример 19	8	49	26
Пример 20	2	12	9
Пример 21	7	30	26
Пример 22	7	45	26
Пример 23	3	9	4
Пример 24	152	759	475
Пример 25	284	937	726
Пример 26	199	443	341

Пример 27	3	10	6
Пример 28	2	5	4
Пример 29	2	4	2
Пример 30	5	20	9
Пример 31	2	19	12
Пример 32	3	32	24
Пример 33	3	41	24
Пример 34	2	18	11
Пример 35	12	244	134
Пример 36	3	90	50
Пример 37	14	309	241
Пример 38	39	652	651
Пример 39	4	76	53
Пример 40	16	289	224
Пример 41	10	177	133
Пример 42	2	55	33
Пример 43	0,8	14	11
Пример 44	1	16	12
Пример 45	2	40	23
Пример 46	1	21	16
Пример 47	2	31	23
Пример 48	44	1119	549
Пример 49	1	11	6
Пример 50	10	208	113
Пример 51	15	389	221
Пример 52	2	49	29
Пример 53	244	3541	2857
Пример 54	1	8	5
Пример 55	23	635	338
Пример 56	15	389	204
Пример 57	3	56	39
Пример 58	2	37	24
Пример 59	2	57	34
Пример 60	3	68	39

Пример 61	10	178	99
Пример 62	20	337	178
Пример 63	6	132	72
Пример 64	6	149	88
Пример 65	2	38	25
Пример 66	12	217	127
Пример 67	5	145	85
Пример 68	12	184	109
Пример 69	5	172	90
Пример 70	2	36	22
Пример 71	1	28	18
Пример 72	31	895	498
Пример 73	4	59	40
Пример 74	2	28	26
Пример 75	56	1295	679
Пример 76	2	40	23
Пример 77	1	19	13
Пример 78	17	298	185
Пример 79	9	182	113
Пример 80	13	389	203
Пример 81	7	128	93
Пример 82	1	24	16
Пример 83	51	842	648
Пример 84	74	1464	964
Пример 85	58	1111	735
Пример 86	12	313	172
Пример 87	9	150	93
Пример 88	5	139	78
Пример 89	1	12	8
Пример 90	13	263	190
Пример 91	2	35	18
Пример 92	34	840	504
Пример 93	2	29	24
Пример 94	25	485	322

Пример 95	12	243	150
Пример 96	20	307	196
Пример 97	9	127	78
Пример 98	1	18	12
Пример 99	18	804	280
Пример 100	83	1329	1014
Пример 101	14	269	163
Пример 102	5	123	71
Пример 103	4	86	55
Пример 104	2	30	17
Пример 105	8	129	81
Пример 106	15	524	607
Пример 107	42	977	507
Пример 108	1	33	19
Пример 109	1	29	17
Пример 110	14	274	168
Пример 111	4	120	67
Пример 112	4	76	46
Пример 113	34	633	434
Пример 114	21	346	242
Пример 115	6	86	71
Пример 116	2	37	25
Пример 117	12	238	163
Пример 118	17	245	164
Пример 119	62	953	714
Пример 120	38	585	357
Пример 121	4	76	56
Пример 122	2	40	24
Пример 123	4	72	46
Пример 124	13	215	170
Пример 125	8	154	106
Пример 126	33	661	541
Пример 127	30	603	347
Пример 128	89	2046	1692

Пример 129	23	474	290
Пример 130	3	59	44
Пример 131	15	387	253
Пример 132	77	1371	1249
Пример 133	20	384	190
Пример 134	2	28	28
Пример 135	59	1077	1226
Пример 136	11	201	134
Пример 137	28	595	363
Пример 138	50	697	323
Пример 139	2	43	28
Пример 140	52	996	685
Пример 141	27	475	436
Пример 142	5	117	64
Пример 143	4	100	57
Пример 144	46	759	645
Пример 145	2	44	28
Пример 146	9	152	67
Пример 147	54	982	583
Пример 148	62	1037	916
Пример 149	5	114	72
Пример 150	91	1768	2148
Пример 151	122	1641	>4000
Пример 152	8	268	132
Пример 153	4	74	47
Пример 154	10	191	117
Пример 155	11	231	141
Пример 156	90	885	1006
Пример 157	3	84	53
Пример 158	5	106	63
Пример 159	241	3816	2563
Пример 160	15	266	110
Пример 161	23	396	169
Пример 162	16	290	159

Пример 163	N/A*	N/A*	N/A*
Пример 164	8	191	121
Пример 165	2	47	27
Пример 166	13	560	299
Пример 167	3	42	33
Пример 168	228	3844	>4000
Пример 169	46	868	787
Пример 170	6	143	89
Пример 171	2	33	20
Пример 172	95	1632	1072
Пример 173	154	2346	1495
Пример 174	31	707	429
Пример 175	1	20	14
Пример 176	33	873	435
Пример 177	289	>4000	2911
Пример 178	2	52	29
Пример 179	46	755	538
Пример 180	7	133	78
Пример 181	14	260	187
Пример 182	10	176	120
Пример 183	9	180	125
Пример 184	49	991	459
Пример 185	67	1545	981
Пример 186	6	118	75
Пример 187	28	476	321
Пример 188	1	23	16
Пример 189	183	2973	2414
Пример 190	37	623	444
Пример 191	0	6	4
Пример 192	1	18	11
Пример 193	57	939	516
Пример 194	4	66	38
Пример 195	2	56	34
Пример 196	15	354	198

Пример 197	11	169	124
Пример 198	62	1039	586
Пример 199	1	21	15
Пример 200	195	3450	3097
Пример 201	6	125	74
Пример 202	5	94	67
Пример 203	3	69	48
Пример 204	2	50	29
Пример 205	12	331	187
Пример 206	27	606	374
Пример 207	3	58	39
Пример 208	1	32	19
Пример 209	33	703	543
Пример 210	11	283	162
Пример 211	30	618	443
Пример 212	84	2366	1111
Пример 213	22	529	334
Пример 214	2	39	23
Пример 215	4	88	57
Пример 216	31	743	431
Пример 217	39	960	632
Пример 218	61	1472	779
Пример 219	84	1595	1094

N/A*: не применимо. Пролечарство примера 75

Тест В. Анализ пролиферации/жизнеспособности клеток на клеточной линии MCF7 (клетки опухоли молочной железы) WT и мутантных клеточных линиях

Тест В предусматривает измерение *in vitro* активности пролиферации под действием соединений по настоящему изобретению с помощью анализа жизнеспособности опухолевых клеток.

Измерения жизнеспособности проводили с использованием анализа жизнеспособности на клетках рака молочной железы, как описано ниже в данном документе.

Клетки MCF7, экспрессирующие мутантные эстрогеновые рецепторы Tyr 537 Ser или Asp 538 Gly (и зависимые от них),

получали с помощью трансфекции исходных клеток MCF7 (ATCC) векторами экспрессии, кодирующими различные мутантные эстрогеновые рецепторы Tyr 537 Ser или Asp 538 Gly. Клетки сначала отбирали с помощью антибиотика (в зависимости от вектора экспрессии) и затем отбирали по зависимости их роста от эстрогенового рецептора, исходя из их способности расти *in vitro* в отсутствие эстрадиола (исходная клеточная линия погибает в отсутствие эстрадиола).

Клетки MCF7 (ATCC) или клетки MCF7, экспрессирующие мутантные эстрогеновые рецепторы Tyr 537 Ser или Asp 538 Gly (и зависимые от них), высевали в 384-луночный микропланшет при концентрации 1000 клеток/30 мкл на лунку в среде MEM без фенолового красного, содержащей 5% FBS, очищенной на активированном угле-декстрате. На следующий день к клеткам добавляли 9 серийных разведений 1:5 каждого соединения в 20 мкл при конечных концентрациях в диапазоне 3-0,000001 мкМ. После 7 дней воздействия соединения к клеткам добавляли 50 мкл CellTiter-Glo (Promega) и определяли условные единицы относительной люминесценции (RLU) с помощью планшет-ридера для определения люминесценции (Envision device). CellTiter-Glo добавляли к 50 мкл среды без клеток, чтобы определить фоновый сигнал.

Процент жизнеспособности каждого образца определяли следующим образом: $(RLU \text{ образца} - RLU \text{ фона} / RLU \text{ необработанных клеток} - RLU \text{ фона}) * 100 = \% \text{ жизнеспособности}$.

Активность жизнеспособности применительно к эстрогеновым рецепторам в данном тесте описывается концентрацией, которая ингибирует 50% активности жизнеспособности (или IC₅₀) в нМ.

В таблице 3 ниже указаны результаты анализа пролиферации/жизнеспособности клеток на клеточной линии MCF7 (клетки опухоли молочной железы) WT и мутантных клеточных линиях под действием соединений согласно настоящему изобретению, и продемонстрировано, что протестированные соединения обладают значительной антипролиферативной активностью в отношении эстрогеновых рецепторов.

Таблица 3.

Примеры	Пролиферация MCF7 (WT) , IC50 (нМ)	Пролиферация MCF7 D538G, IC50 (нМ)	Пролиферация MCF7 Y537S, IC50 (нМ)
Пример 1	0,6	0,1	3
Пример 2	1	0,1	6
Пример 3	9	0,2	17
Пример 4	5	0,2	11
Пример 5	0,3	0,2	2
Пример 6	3	0,1	3
Пример 7	0,2	0,3	1
Пример 8	4	0,1	6
Пример 9	0,4	1	5
Пример 10	7	0,4	15
Пример 11	3	0,2	7
Пример 12	28	2	35
Пример 13	0,5	0,4	5
Пример 14	2	0,1	2
Пример 15	0,2	0,4	4
Пример 16	3	0,4	7
Пример 17	0,2	0,3	2
Пример 18	0,7	1	5
Пример 19	5	0,4	19
Пример 20	5	0,1	14
Пример 21	23	2	36
Пример 22	6	30	306
Пример 23	0,2	1	4
Пример 24	63	7	71
Пример 25	48	5	67
Пример 26	25	4	31
Пример 27	0,2	1	8
Пример 28	0,2	1	7
Пример 29	0,5	1	3
Пример 30	36	2	39

Пример 31	4	0, 3	6
Пример 32	0, 3	1	3
Пример 33	0, 3	1	3
Пример 34	0, 2	0, 4	2
Пример 35	0, 2	1	5
Пример 36	0, 3	0, 4	4
Пример 37	0, 5	1	7
Пример 38	0, 6	1	9
Пример 39	0, 2	1	4
Пример 40	0, 2	0, 4	4
Пример 41	0, 2	1	4
Пример 42	0, 4	1	6
Пример 43	0, 4	1	5
Пример 44	0, 2	1	3
Пример 45	0, 7	2	14
Пример 46	0, 6	1	8
Пример 47	0, 3	0, 3	3
Пример 48	0, 7	2	13
Пример 49	0, 4	1	5
Пример 50	0, 2	0, 3	4
Пример 51	0, 4	1	10
Пример 52	0, 3	1	5
Пример 53	10	21	112
Пример 54	0, 1	0, 2	2
Пример 55	2	4	39
Пример 56	0, 5	2	10
Пример 57	0, 2	0, 3	3
Пример 58	0, 3	1	4
Пример 59	0, 1	0, 5	3
Пример 60	0, 4	0, 3	5
Пример 61	0, 3	1	4
Пример 62	0, 4	1	7
Пример 63	0, 4	1	5
Пример 64	0, 3	0, 4	4

Пример 65	0, 1	1	2
Пример 66	0, 4	1	6
Пример 67	0, 2	0, 4	3
Пример 68	0, 2	0, 3	2
Пример 69	0, 3	1	5
Пример 70	0, 2	1	8
Пример 71	0, 2	0, 4	4
Пример 72	0, 6	1	14
Пример 73	0, 9	2	15
Пример 74	0, 1	0, 3	2
Пример 75	0, 5	1	7
Пример 76	0, 2	0, 3	3
Пример 77	0, 1	0, 3	2
Пример 78	0, 4	0, 4	6
Пример 79	6	0, 6	12
Пример 80	0, 5	1	11
Пример 81	0, 2	0, 2	4
Пример 82	0, 8	1	8
Пример 83	1	1	14
Пример 84	0, 7	1	13
Пример 85	0, 8	1	9
Пример 86	0, 4	1	5
Пример 87	0, 1	0, 4	2
Пример 88	0, 2	0, 3	4
Пример 89	0, 2	0, 3	3
Пример 90	0, 4	0, 3	6
Пример 91	0, 1	0, 2	1
Пример 92	0, 5	1	8
Пример 93	0, 2	1	4
Пример 94	0, 7	1	7
Пример 95	0, 5	1	10
Пример 96	0, 8	1	5
Пример 97	0, 2	0, 1	1
Пример 98	0, 4	0, 3	2

Пример 99	0, 4	1	3
Пример 100	1	2	15
Пример 101	0, 8	1	6
Пример 102	0, 1	0, 3	1
Пример 103	0, 5	1	5
Пример 104	0, 1	0, 1	1
Пример 105	0, 3	0, 3	4
Пример 106	1	3	54
Пример 107	0, 5	1	12
Пример 108	0, 2	0, 1	1
Пример 109	0, 2	0, 1	2
Пример 110	0, 4	1	9
Пример 111	0, 2	0, 2	3
Пример 112	0, 2	0, 2	4
Пример 113	0, 6	2	11
Пример 114	0, 4	1	5
Пример 115	0, 3	1	5
Пример 116	0, 1	1	2
Пример 117	0, 5	1	6
Пример 118	0, 2	0, 2	2
Пример 119	0, 7	2	8
Пример 120	0, 3	1	6
Пример 121	0, 3	1	2
Пример 122	0, 2	1	2
Пример 123	0, 2	1	5
Пример 124	0, 3	1	4
Пример 125	0, 2	1	3
Пример 126	1	3	30
Пример 127	0, 1	0, 4	1
Пример 128	8	17	96
Пример 129	0, 1	0, 3	5
Пример 130	0, 2	1	5
Пример 131	0, 4	1	11
Пример 132	0, 7	2	19

Пример 133	1	2	29
Пример 134	0, 1	0, 3	3
Пример 135	1	3	21
Пример 136	0, 2	1	5
Пример 137	0, 2	1	7
Пример 138	0, 8	3	19
Пример 139	0, 1	1	3
Пример 140	1	3	24
Пример 141	0, 3	1	5
Пример 142	0, 2	0, 2	2
Пример 143	0, 7	1	5
Пример 144	2	2	25
Пример 145	0, 3	0, 4	3
Пример 146	0, 4	1	4
Пример 147	2	2	20
Пример 148	2	2	11
Пример 149	0, 7	1	6
Пример 150	3	2	18
Пример 151	0, 9	1	16
Пример 152	0, 4	0, 3	4
Пример 153	0, 1	0, 1	1
Пример 154	0, 4	0, 3	4
Пример 155	0, 1	0, 2	2
Пример 156	2	4	11
Пример 157	0, 6	0, 2	2
Пример 158	0, 5	1	5
Пример 159	8	11	112
Пример 160	0, 7	1	6
Пример 161	0, 8	1	7
Пример 162	0, 6	1	3
Пример 163	N/A*	N/A*	N/A*
Пример 164	2	0, 2	2
Пример 165	0, 4	0, 3	4
Пример 166	0, 8	1	12

Пример 167	0,4	1	3
Пример 168	4	5	33
Пример 169	10	1	1
Пример 170	3	0,3	0,3
Пример 171	0,9	0,1	0,1
Пример 172	30	2	4
Пример 173	5	11	177
Пример 174	1	3	40
Пример 175	0,2	1	10
Пример 176	5	12	108
Пример 177	11	18	187
Пример 178	0,5	2	15
Пример 179	1	3	35
Пример 180	2	3	39
Пример 181	2	4	52
Пример 182	0,3	1	15
Пример 183	1	1	9
Пример 184	1	2	36
Пример 185	41	77	1000
Пример 186	0,9	2	26
Пример 187	19	34	1000
Пример 188	0,1	0,1	3
Пример 189	12	27	246
Пример 190	7	15	148
Пример 191	0,5	2	19
Пример 192	0,6	2	17
Пример 193	0,6	1	20
Пример 194	0,3	1	8
Пример 195	0,2	0,2	4
Пример 196	1	5	43
Пример 197	0,2	1	6
Пример 198	3	11	79
Пример 199	0,2	1	2
Пример 200	78	108	1000

Пример 201	0,02	1	4
Пример 202	0,3	1	6
Пример 203	0,1	1	4
Пример 204	0,1	0,3	1
Пример 205	8	28	119
Пример 206	1	8	26
Пример 207	0,3	1	3
Пример 208	0,1	0,3	1
Пример 209	8	25	68
Пример 210	0,5	2	8
Пример 211	0,7	2	10
Пример 212	4	14	112
Пример 213	1	2	8
Пример 214	0,1	1	2
Пример 215	1	18	51
Пример 216	1	6	19
Пример 217	0,3	12	23
Пример 218	1	13	29
Пример 219	1	9	36

N/A*: не применимо. Пролекарство примера 75

Тест С. Активность разрушения эстрогеновых рецепторов

Тест С предусматривает измерение *in vitro* активности разрушения соединений по настоящему изобретению.

Измерения активности разрушения проводили с использованием клеток ER α рака молочной железы в вестерн-анализе на основе клеток, как описано ниже в данном документе.

Клетки MCF7 (ATCC) высевали в 384-луночный микропланшет (покрытый коллагеном) при концентрации 10000 клеток/30 мкл на лунку в среде MEM-альфа без фенолового красного (Invitrogen), содержащей 5% FBS, очищенной на активированном угле-декстрате. На следующий день к клеткам добавляли 9 серийных разведений 1:5 каждого соединения в 2,5 мкл при конечных концентрациях в диапазоне 3-0,000018 мкМ или 0,1 мкМ в случае фулвестранта (с использованием в качестве положительного контроля). Через 4 часа после добавления соединений клетки фиксировали с помощью

добавления 25 мкл формалина (конечная концентрация 5% формалина, содержащего 0,1% Triton) на 10 минут при комнатной температуре, а затем промывали дважды с помощью PBS. Затем в планшет добавляли 50 мкл блокирующего буфера LI-COR, содержащего 0,1% Triton, на 30 минут при комнатной температуре. Блокирующий буфер LI-COR удаляли и клетки инкубировали на протяжении ночи в холодильной камере с 50 мкл моноклонального антитела кролика к ER (Thermo scientific MA1-39540), разведенного из расчета 1:1000 в блокирующем буфере LI-COR, содержащем 0,1% Tween-20. Лунки, которые обрабатывали блокирующим буфером, но не обрабатывали антителом, применяли в качестве фонового контроля. Лунки промывали дважды с помощью PBS (0,1% Tween-20) и инкубировали при 37°C в течение 60 минут в LI-COR (0,1% Tween-20), содержащем антитело козы к антителу кролика, конъюгированное с Alexa 488 (1:1000), и ДНК-краситель Syto-64 (конечная концентрация 2 мкМ). Затем клетки промывали 3 раза в PBS и сканировали в ACUMEN explorer (TTP-Labtech). Измеряли интегральные интенсивности зеленой флуоресценции и красной флуоресценции для определения уровней ER α и ДНК соответственно.

Активность разрушения применительно к эстрогеновым рецепторам в данном тесте описывается концентрацией, которая разрушает 50% эстрогеновых рецепторов (или IC50), в нМ.

% снижения уровней ER α определяли следующим образом: % ингибирования = $100 * (1 - (\text{образец} - \text{фулвестрант} : \text{DMSO} - \text{фулвестрант}))$.

В таблице 4 ниже указаны результаты активности разрушения эстрогеновых рецепторов для соединений согласно настоящему изобретению, и продемонстрировано, что протестированные соединения обладают значительной активностью разрушения в отношении эстрогеновых рецепторов.

Таблица 4.

Примеры	Разрушение, IC50 (нМ)	% разрушения при 3 мкМ
Пример 1	0,4	88
Пример 2	0,4	97

Пример 3	3	82
Пример 4	0, 3	90
Пример 5	0, 3	93
Пример 6	0, 7	90
Пример 7	0, 5	97
Пример 8	0, 5	96
Пример 9	0, 7	95
Пример 10	0, 2	92
Пример 11	0, 7	89
Пример 12	0, 5	82
Пример 13	0, 5	91
Пример 14	0, 3	94
Пример 15	0, 2	95
Пример 16	2	90
Пример 17	0, 8	83
Пример 18	0, 9	90
Пример 19	1	82
Пример 20	0, 2	87
Пример 21	0, 2	83
Пример 22	2	81
Пример 23	2	82
Пример 24	28	86
Пример 25	38	91
Пример 26	11	92
Пример 27	2	91
Пример 28	1	92
Пример 29	0, 4	88
Пример 30	2	82
Пример 31	1	91
Пример 32	2	87
Пример 33	0, 6	86
Пример 34	1	83
Пример 35	0, 8	89
Пример 36	0, 4	90

Пример 37	1	95
Пример 38	1	96
Пример 39	0, 5	91
Пример 40	0, 2	88
Пример 41	0, 3	85
Пример 42	0, 3	84
Пример 43	0, 2	83
Пример 44	0, 2	80
Пример 45	0, 2	93
Пример 46	0, 2	94
Пример 47	0, 4	90
Пример 48	0, 2	96
Пример 49	0, 2	94
Пример 50	0, 4	92
Пример 51	0, 2	98
Пример 52	0, 4	92
Пример 53	8	95
Пример 54	0, 2	92
Пример 55	5	87
Пример 56	2	85
Пример 57	0, 5	86
Пример 58	0, 7	84
Пример 59	0, 4	86
Пример 60	1	84
Пример 61	1	86
Пример 62	0, 7	96
Пример 63	0, 3	95
Пример 64	0, 4	88
Пример 65	0, 8	89
Пример 66	0, 6	90
Пример 67	2	92
Пример 68	1	92
Пример 69	0, 2	87
Пример 70	0, 7	80

Пример 71	0, 6	83
Пример 72	2	88
Пример 73	0, 4	86
Пример 74	0, 4	84
Пример 75	2	84
Пример 76	0, 3	88
Пример 77	0, 3	83
Пример 78	0, 9	92
Пример 79	0, 9	84
Пример 80	1	90
Пример 81	0, 6	83
Пример 82	0, 5	83
Пример 83	2	80
Пример 84	2	92
Пример 85	1	92
Пример 86	0, 7	89
Пример 87	0, 4	90
Пример 88	0, 5	86
Пример 89	0, 6	84
Пример 90	1	83
Пример 91	0, 2	86
Пример 92	2	89
Пример 93	0, 3	86
Пример 94	2	88
Пример 95	1	84
Пример 96	1	86
Пример 97	0, 7	95
Пример 98	1	86
Пример 99	0, 9	94
Пример 100	3	93
Пример 101	1	87
Пример 102	0, 6	87
Пример 103	1	86
Пример 104	0, 6	84

Пример 105	0, 3	93
Пример 106	2	87
Пример 107	2	89
Пример 108	0, 2	87
Пример 109	0, 5	80
Пример 110	0, 8	83
Пример 111	0, 3	84
Пример 112	0, 6	88
Пример 113	0, 2	90
Пример 114	0, 2	88
Пример 115	0, 2	89
Пример 116	0, 2	85
Пример 117	0, 2	85
Пример 118	0, 2	87
Пример 119	0, 2	81
Пример 120	0, 2	85
Пример 121	0, 2	87
Пример 122	0, 2	85
Пример 123	0, 2	83
Пример 124	0, 2	87
Пример 125	0, 2	93
Пример 126	0, 2	86
Пример 127	0, 2	89
Пример 128	1	82
Пример 129	0, 2	90
Пример 130	0, 2	80
Пример 131	0, 2	84
Пример 132	0, 3	89
Пример 133	0, 2	88
Пример 134	0, 2	87
Пример 135	0, 2	85
Пример 136	0, 2	82
Пример 137	0, 2	85
Пример 138	0, 3	88

Пример 139	0, 2	80
Пример 140	0, 2	86
Пример 141	0, 2	84
Пример 142	0, 2	84
Пример 143	0, 2	81
Пример 144	2	86
Пример 145	0, 2	83
Пример 146	0, 2	83
Пример 147	0, 2	88
Пример 148	0, 2	83
Пример 149	0, 2	82
Пример 150	1	82
Пример 151	1	81
Пример 152	0, 2	80
Пример 153	0, 2	91
Пример 154	0, 2	87
Пример 155	0, 2	89
Пример 156	0, 2	85
Пример 157	0, 2	81
Пример 158	0, 2	82
Пример 159	0, 7	84
Пример 160	0, 2	83
Пример 161	0, 2	81
Пример 162	0, 2	82
Пример 163	N/A*	N/A*
Пример 164	0, 2	88
Пример 165	0, 2	82
Пример 166	0, 5	86
Пример 167	0, 2	81
Пример 168	0, 6	91
Пример 169	1	87
Пример 170	0, 5	82
Пример 171	0, 3	83
Пример 172	2	80

Пример 173	9	85
Пример 174	0, 7	92
Пример 175	0, 2	88
Пример 176	2	81
Пример 177	8	92
Пример 178	0, 2	94
Пример 179	0, 9	94
Пример 180	3	91
Пример 181	3	94
Пример 182	0, 2	93
Пример 183	0, 7	98
Пример 184	2	95
Пример 185	9	80
Пример 186	0, 9	87
Пример 187	15	90
Пример 188	0, 2	91
Пример 189	22	90
Пример 190	7	80
Пример 191	0, 5	89
Пример 192	0, 3	88
Пример 193	0, 2	88
Пример 194	0, 8	90
Пример 195	0, 2	87
Пример 196	8	86
Пример 197	0, 6	92
Пример 198	3	81
Пример 199	0, 2	95
Пример 200	15	85
Пример 201	0, 3	90
Пример 202	0, 2	84
Пример 203	0, 2	81
Пример 204	0, 2	82
Пример 205	4	88
Пример 206	1	85

Пример 207	0, 2	86
Пример 208	0, 2	94
Пример 209	8	91
Пример 210	1	91
Пример 211	0, 3	95
Пример 212	2	94
Пример 213	0, 2	96
Пример 214	0, 5	92
Пример 215	1, 5	80
Пример 216	3	90
Пример 217	2	90
Пример 218	3	92
Пример 219	1	89

N/A*: не применимо. Пролечарство примера 75

Следовательно, является очевидным, что соединения по настоящему изобретению обладают антагонистической активностью и активностью разрушения в отношении эстрогеновых рецепторов, а также антипролиферативной активностью. Следовательно, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для получения лекарственных препаратов, в частности, лекарственных препаратов, которые являются антагонистами и средствами разрушения эстрогеновых рецепторов.

Соответственно, в других своих аспектах настоящее изобретение обеспечивает лекарственные препараты, которые содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), определенным выше, или их фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии, в частности, в качестве ингибиторов и средств разрушения эстрогеновых рецепторов.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), определенным выше, или их фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении овуляторной дисфункции, рака, эндометриоза, остеопороза, доброкачественной гипертрофии предстательной железы или воспаления.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным выше, или их фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления рак представляет собой гормонозависимый рак.

В другом варианте осуществления рак представляет собой рак, зависимый от эстрогеновых рецепторов, в частности, рак представляет собой рак, зависимый от эстрогеновых рецепторов α .

В другом варианте осуществления рак представляет собой рак с эстрогеновыми рецепторами дикого типа.

В другом варианте осуществления рак представляет собой рак с дисрегулированной функцией эстрогеновых рецепторов, связанной без ограничений по меньшей мере с одним эпигенетическим и генетическим изменением эстрогеновых рецепторов, таким как мутация, амплификация, вариант сплайсинга.

В другом варианте осуществления рак представляет собой рак с мутированными эстрогеновыми рецепторами.

В другом варианте осуществления мутации эстрогеновых рецепторов могут включать без ограничения новые или известные мутации, такие как Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn, Asp538Gly.

В другом варианте осуществления рак представляет собой эстрогенчувствительный рак.

В другом варианте осуществления рак выбран из рака молочной железы, яичника, эндометрия, предстательной железы, матки, шейки матки и легкого или их метастаза.

В другом варианте осуществления метастаз представляет собой метастаз в головной мозг.

В другом варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В частности, рак молочной железы представляет собой положительный по эстрогеновым рецепторам рак молочной железы (ER α -положительный рак молочной железы).

В другом варианте осуществления рак является резистентным к антигормональному лечению.

В дополнительном варианте осуществления антигормональное лечение представляет собой монотерапию или комбинацию с другими

средствами, такими как ингибиторы CDK4/6 или PI3K.

В дополнительном варианте осуществления антигормональное лечение включает лечение с помощью по меньшей мере одного средства, выбранного из тамоксифена, фулвестранта, стероидного ингибитора ароматазы и нестероидного ингибитора ароматазы.

Согласно другому из своих аспектов настоящее изобретение также относится к способу лечения патологических состояний, указанных выше, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления этого способа лечения субъект является человеком.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению для производства лекарственного препарата, применимого в лечении любого из патологических состояний, указанных выше, более конкретно, применимого в лечении рака.

Согласно другому из своих аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного вещества соединение согласно настоящему изобретению. Такие фармацевтические композиции содержат эффективную дозу по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Указанные вспомогательные вещества выбирают в соответствии с фармацевтической формой и требуемым способом введения из обычных вспомогательных веществ, которые известны специалисту в данной области.

В фармацевтических композициях по настоящему изобретению для перорального, сублингвального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, местного, локального, внутритрахеального, интраназального, трансдермального или ректального введения активное вещество формулы (I) выше или его основание, кислоту, цвиттер-ион или его соль можно вводить в форме единичного введения в смеси с традиционными фармацевтическими вспомогательными веществами животным и людям для лечения

указанных выше нарушений или заболеваний.

Подходящие формы единичного введения включают формы для перорального применения, такие как таблетки, мягкие или твердые желатиновые капсулы, порошки, гранулы и растворы или суспензии для перорального применения, формы для сублингвального, буккального, интратрахеального, внутриглазного и интраназального, формы для ингаляционного, местного, трансдермального, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения, формы для ректального введения и импланты. В случае местного введения возможно применять соединения согласно настоящему изобретению в виде кремов, гелей, мазей или лосьонов.

В качестве примера форма единичного введения соединения согласно настоящему изобретению в форме таблетки может содержать следующие компоненты.

Соединение согласно настоящему изобретению 50,0 мг

Маннит 223,75 мг

Кроскармеллоза натрия 6,0 мг

Кукурузный крахмал 15,0 мг

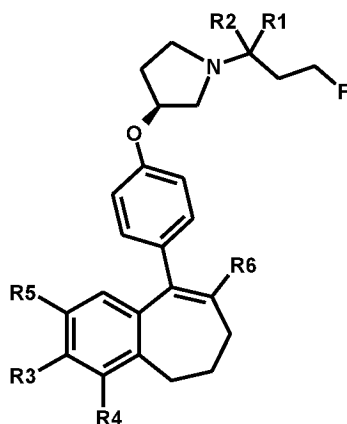
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2,25 мг

Стеарат магния 3,0 мг

Могут иметь место частные случаи, в которых являются уместными более высокие или более низкие дозировки; при этом такие дозировки попадают в объем настоящего изобретения. Согласно обычной практике дозировку, которая подходит для каждого пациента, определяет врач в соответствии с режимом введения, а также весом и ответом указанного пациента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I):



(I)

где

- R1 и R2 представляют собой независимо атом водорода или атом дейтерия;

- R3 представляет собой атом водорода, группу -COOH, группу -OH или группу -OP(O)(OH)₂;

- R4 представляет собой атом водорода или атом фтора;

- R5 представляет собой атом водорода или группу -OH;

- где:

по меньшей мере один из R3 или R5 является отличным от атома водорода;

если R3 представляет собой группу -COOH, группу -OH или группу -OP(O)(OH)₂, то R5 представляет собой атом водорода;

если R5 представляет собой группу -OH, то R3 и R4 представляют собой атомы водорода;

- R6 выбран из:

фенильной группы или гетероарильной группы, содержащей от 3 до 9 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, при этом указанные фенильная и гетероарильная группы являются незамещенными или замещенными 1-3 заместителями, независимо выбранными из:

(C₁-C₆)-алкильной группы, незамещенной или замещенной двумя или тремя атомами фтора; атома галогена; группы -OH; (C₁-C₆)-алкоксигруппы, незамещенной или замещенной от одного до трех

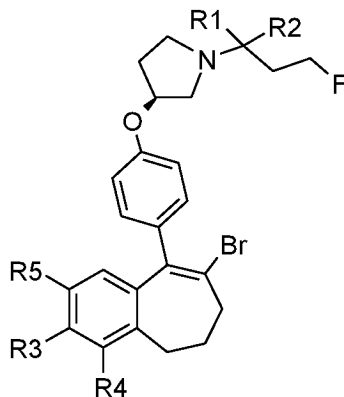
атомов фтора; цианогруппы; серосодержащей группы, замещенной 5 атомами фтора или (C_1-C_6) -алкильными группами, замещенными двумя или тремя атомами фтора; сульфонил- (C_1-C_6) -алкильной группы, где указанная (C_1-C_6) -алкильная группа является незамещенной или замещенной двумя или более атомами фтора; силановой группы, замещенной 3 (C_1-C_6) -алкильными группами; аминогруппы, незамещенной или замещенной одной или двумя (C_1-C_6) -алкильными группами; амидной группы, незамещенной или замещенной одной или двумя (C_1-C_6) -алкильными группами; гетероциклоалкильных групп, насыщенных или частично насыщенных, содержащих от 3 до 5 атомов углерода и содержащих 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, или гетероарильной группы, содержащей от 2 до 4 атомов углерода и содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, и при этом она является незамещенной или замещенной оксогруппой;

циклоалкильной группы или гетероциклоалкильной группы, содержащей от 4 до 9 атомов углерода и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, при этом указанные циклоалкильные или гетероциклоалкильные группы являются насыщенными или частично насыщенными и являются незамещенными или замещенными 1-4 заместителями, независимо выбранными из:

атома фтора; группы $-OH$; (C_1-C_6) -алкильной группы; группы $-COOR_7$, где R_7 представляет собой (C_1-C_6) -алкильную группу; или оксогруппы;

или его фармацевтически приемлемой соли,

отличающийся тем, что соединение формулы (D) или его соль

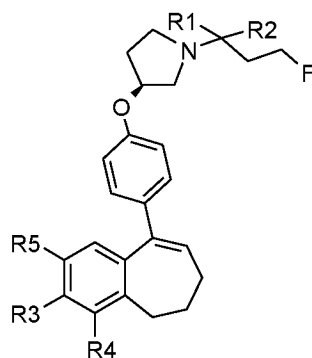


(D)

где R1, R2, R3, R4 и R5 определены выше, и если R3 представляет собой группу -COOH или -OH, или если R5 представляет собой группу -OH, то указанная группа R3 или R5 защищена, подвергают сочетанию Сузуки с бороновым реагентом $R_6B(OR')_2$, где $-B(OR')_2$ представляет собой бороновую кислоту или пинаколатный сложный эфир, и где R6 такой, как определено выше, с последующей стадией снятия защиты, если R3 или R5 представляет собой защищенную группу.

2. Способ по п.1, где, если R3 представляет собой защищенную группу -COOH, то указанная группа находится в форме метилового эфира, и если R3 или R5 представляет собой защищенную группу -OH, то указанная группа R3 или R5 находится в форме сложного эфира пивалоила.

3. Способ по пп.1 или 2, отличающийся тем, что способ включает стадию бромирования соединения формулы (C):

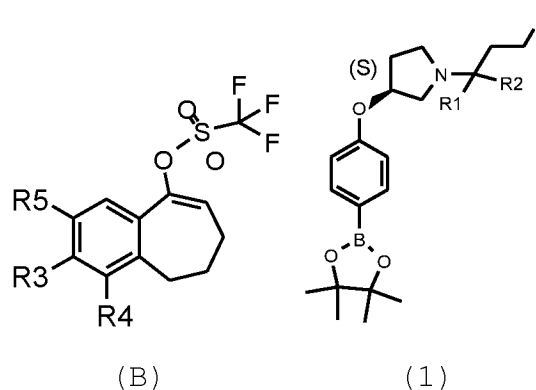


(C)

с получением соединения формулы (D), как определено в п.1, где R1, R2, R3, R4 и R5 имеют значения, определенные в п.1, и если R3 представляет собой группу -COOH или -OH, или если R5 представляет собой группу -OH, то указанная группа R3 или R5 защищена.

4. Способ по п.3 где, если R3 представляет собой защищенную группу -COOH, то указанная группа находится в форме метилового эфира, и если R3 или R5 представляет собой защищенную группу -OH, то указанная группа R3 или R5 находится в форме сложного эфира пивалоила.

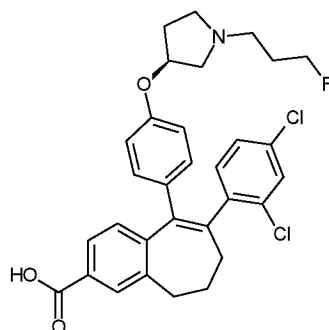
5. Способ по пп.3 или 4, отличающийся тем, что способ включает стадию сочетания Сузуки соединения формулы (B) с реагентом формулы (1):



с получением соединения формулы (C), где R1, R2, R3, R4 и R5 имеют значения, определенные в п.1, и если R3 представляет собой группу -COOH или -OH, или если R5 представляет собой группу -OH, то указанная группа R3 или R5 защищена.

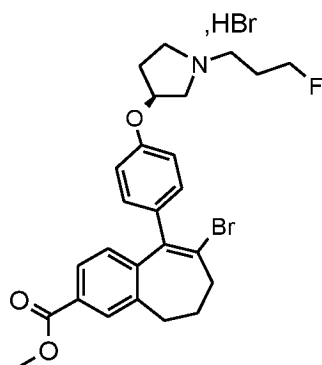
6. Способ по п.5 где, если R3 представляет собой защищенную группу -COOH, то указанная группа находится в форме метилового эфира, и если R3 или R5 представляет собой защищенную группу -OH, то указанная группа R3 или R5 находится в форме сложного эфира пивалоила.

7. Способ по любому из пп.1-6 для получения соединения формулы 51 или его фармацевтически приемлемой соли



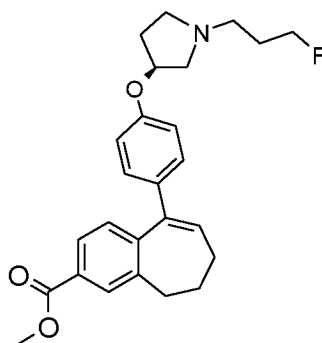
51

где соединение формулы (D) представляет собой соединение формулы (D5)



(D5)

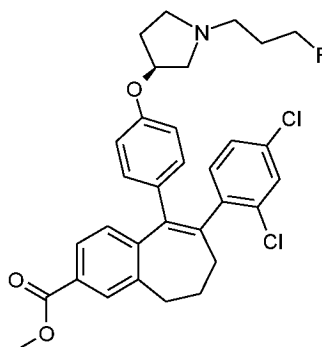
8. Способ по п.7, отличающийся тем, что способ включает стадию бромирования соединения формулы (C3):



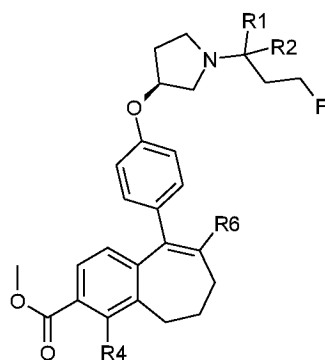
(C3)

с получением соединения формулы (D5), как определено в п.7.

9. Способ получения соединения формулы 51, определенного в п.7, включающий стадию снятия защиты с метилового эфира 6-(2,4-дихлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты формулы



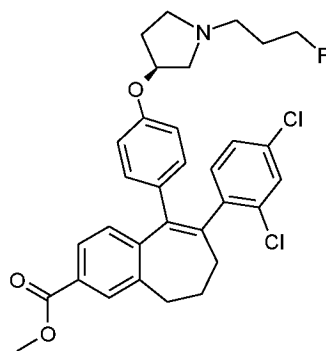
10. Соединение формулы (Ib):



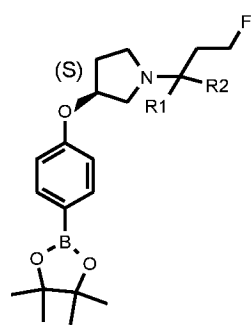
(Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R1, R2, R4 и R6 определены в п.1.

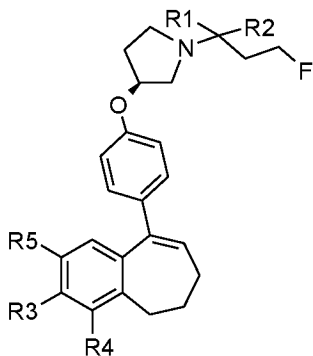
11. Соединение формулы (Ib) по п.10, где соединение представляет собой метиловый эфир 6-(2,4-дихлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновой кислоты формулы



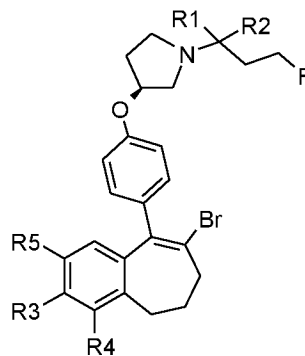
12. Соединение, выбранное из следующих формул:



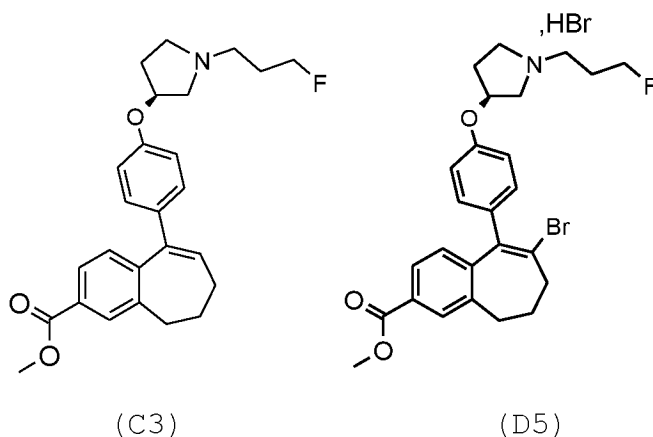
(1)



(C)



(D)

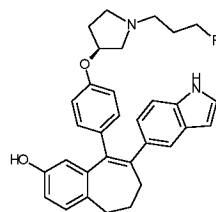


где R1, R2, R3, R4 и R5 определены в п.1, и если R3 представляет собой группу $-\text{COOH}$ или $-\text{OH}$, или если R5 представляет собой группу $-\text{OH}$, то указанная группа R3 или R5 защищена.

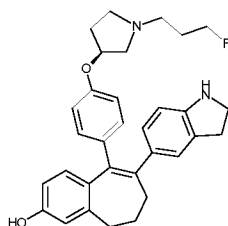
13. Соединение по п.12 где, если R3 представляет собой защищенную группу $-\text{COOH}$, то указанная группа находится в форме метилового эфира, и если R3 или R5 представляет собой защищенную группу $-\text{OH}$, то указанная группа R3 или R5 находится в форме сложного эфира пивалоила.

14. Способ по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой:

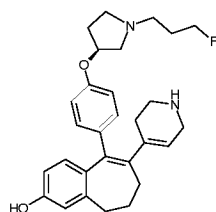
5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1H-индол-5-ил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-3-ол формулы



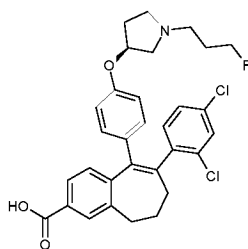
5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-индолин-5-ил-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол формулы



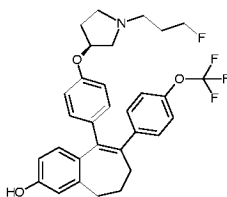
5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол формулы



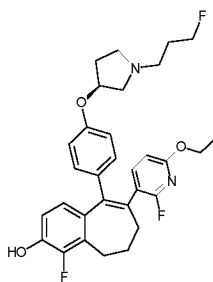
6-(2,4-дихлорфенил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-карбоновую кислоту формулы



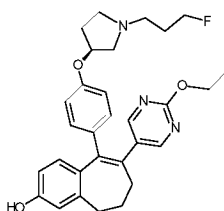
5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол формулы



6-(6-этоксипиридин-5-ил)-1-фтор-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол формулы

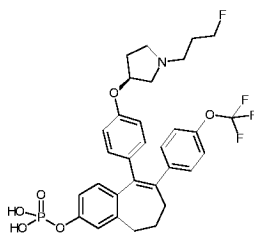


6-(2-этоксипиридин-5-ил)-5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-8,9-дигидро-7H-бензо[7]аннулен-2-ол формулы



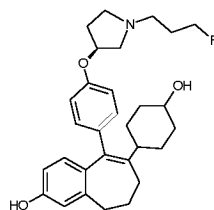
[5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-

[4-(трифторметокси)фенил]-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ил]
дигидрофосфат формулы



или

5-[4-[(3S)-1-(3-фторпропил)пирролидин-3-ил]оксифенил]-6-(4-
гидроксициклогексил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[7]аннулен-2-ол формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

По доверенности