

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092821** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2021.05.21**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.06.28**

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01)  
*C07D 403/10* (2006.01)  
*C07D 405/10* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01)  
*C07D 409/14* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 495/04* (2006.01)  
*C07D 209/18* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01)

**(54) НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ LXR С БИЦИКЛИЧЕСКИМ ЦЕНТРАЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ**

(31) **18180450.1**

(32) **2018.06.28**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/067351**

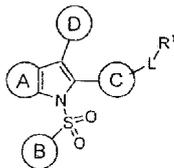
(87) **WO 2020/002611 2020.01.02**

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

(72) Изобретатель:  
**Геге Кристиан, Кинцель Олаф,  
Хамбрух Ева, Биркель Манфред,  
Кремозер Клаус, Дойшле Ульрих (DE)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к бициклическим соединениям (например, индолам), содержащим сульфонильный фрагмент, которые связываются с печеночным рецептором X (LXR $\alpha$  и/или LXR $\beta$ ) и действуют предпочтительно как обратные агонисты LXR.



(I)

**A1**

**202092821**

**202092821**

**A1**

## НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ LXR С БИЦИКЛИЧЕСКИМ ЦЕНТРАЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ

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

### Уровень техники:

Печеночные рецепторы X, LXR $\alpha$  (NR1H3) и LXR $\beta$  (NR1H2), являются членами суперсемейства белков ядерных рецепторов. Оба рецептора образуют гетеродимерные комплексы с ретиноидным рецептором X (RXR $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\gamma$ ) и связываются с элементами отклика LXR (например, с элементами типа DR4), расположенными в промоторных областях LXR-чувствительных генов. Оба рецептора являются факторами транскрипции, которые физиологически регулируются связывающими лигандами, такими как оксистеролы или промежуточные соединения в каскадах биосинтеза холестерина, такие как десмостерол. В отсутствие лиганда гетеродимер LXR-RXR предположительно остается связанным с элементом типа DR4 в комплексе с корепрессорами, такими как NCOR1, что приводит к подавлению соответствующих генов-мишеней. При связывании лиганда агониста, как эндогенного, такого как оксистеролы или промежуточные стероиды, упомянутые выше, так и синтетического фармакологического лиганда, происходит изменение конформации гетеродимерного комплекса, приводящее к высвобождению белков корепрессоров и к рекрутингу белков коактиватора, таких как NCOA1 (SRC1), что приводит к транскрипционной стимуляции соответствующих генов-мишеней. В то время как LXR $\beta$  экспрессируется во большинстве тканей, LXR $\alpha$  экспрессируется более селективно в клетках печени, кишечника, жировой ткани и макрофагах. Относительная экспрессия LXR $\alpha$  и LXR $\beta$  на уровне мРНК или белка может варьироваться для разных тканей в пределах одного биологического вида или для разных биологических видов в данной ткани. LXR регулируют обратный транспорт холестерина, т.е. мобилизацию связанного с тканью периферического холестерина в HDL, и оттуда в желчь и экскременты, посредством транскрипционного контроля генов-мишеней, таких как ABCA1 и ABCG1 в макрофагах и ABCG5 и ABCG8 в печени и кишечнике. Это объясняет антиатерогенную активность агонистов LXR в мышинных моделях диетического LDLR-KO. Однако LXR также регулируют транскрипцию генов, участвующих в липогенезе (например, Srebp1c, Scd1, Fasn), которые являются основной причиной стеатоза печени, наблюдаемого после продолжительного лечения агонистами LXR.

Склонность вызывать стеатоз печени является основным препятствием для разработки неселективных агонистов LXR для лечения атеросклероза.

Неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) считают проявлением метаболического синдрома в печени, и заболеваемость NAFLD распространяется во всем мире со скоростью эпидемии (Estes et al., *Hepatology* 2018;67:123; Estes et al., *J. Hepatol.* 2018;69:896). Патологии NAFLD варьируются от доброкачественного и обратимого стеатоза до стеатогепатита (неалкогольного стеатогепатита, NASH), который может развиваться до фиброза, цирроза и потенциально еще дальше, до гепатоцеллюлярного карциногенеза. Классически используют двухстадийную модель для описания прогрессирования NAFLD в NASH, в которой стеатоз печени рассматривают как начальную, первую стадию сенсibilизации к вторичным сигналам (экзогенным или эндогенным), которая приводит к воспалению и повреждению печени (Day et al., *Gastroenterology* 1998;114:842). В настоящее время переход от доброкачественной NAFLD в более агрессивное состояние NASH считают многофакторным, причем в различных индивидуальных обстоятельствах разные роли играют генетические факторы, условия окружающей среды, образа жизни и питания. Независимо от этиологии заболевания существует существенная неудовлетворенная медицинская потребность в остановке прогрессирования NAFLD, которая обусловлена губительными последствиями, такими как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома или другие формы поражения печени.

Уровни экспрессии LXR тесно связаны со статусом NAFLD. В частности, было показано, что экспрессия LXR коррелирует со степенью отложения жира, а также с воспалением и фиброзом печени у пациентов с NAFLD (Ahn et al., *Dig. Dis. Sci.* 2014;59:2975). Кроме того, уровни десмостерола в сыворотке и печени увеличены пациентов с NASH, но не у людей с простым стеатозом печени. Десмостерол описан как эффективный эндогенный агонист LXR (Yang et al., *J. Biol. Chem.* 2006;281:27816). С учетом известного участия LXR как главных регуляторов печеночного липидогенеза и метаболизма жиров, в целом, и вышеупомянутой связи уровней экспрессии LXR со стадией жировой болезни печени, пациенты с NAFLD/NASH должны получать облегчение от блокирования повышенной активности LXR в печени с помощью низкомолекулярных антагонистов или обратных агонистов, которые блокируют активность LXR. При осуществлении этого необходимо соблюдать осторожность, чтобы такие антагонисты или обратные агонисты LXR не взаимодействовали с LXR в периферических тканях или макрофагах во избежание нарушения антиатеросклеротического обратного транспорта холестерина, управляемого LXR в указанных тканях или клетках.

В некоторых публикациях (например, Peet et al., *Cell* 1998;93:693 and Schultz et al., *Genes Dev.* 2000;14:2831) выделена роль LXR $\alpha$ , в частности, в отношении стимуляции липидогенеза и, следовательно, становления NAFLD в печени. В них указано, что за стеатоз печени отвечает, главным образом, LXR $\alpha$ , следовательно, LXR $\alpha$ -специфический антагонист или обратный агонист может быть пригодным или необходимым для индивидуального лечения стеатоза печени. Однако указанные данные получены лишь

при сравнении LXR $\alpha$ , LXR $\beta$  или двойного нокаута у мышей дикого типа в отношении их восприимчивости к развитию стеатоза при питании с высоким содержанием жиров. Они не учитывают существенное различие в относительных уровнях экспрессии LXR $\alpha$  и LXR $\beta$  в печени людей, в отличие от мышинной печени. Тогда как LXR $\alpha$  является преобладающим подтипом LXR в печени грызунов, в печени людей LXR $\beta$  экспрессируется примерно в такой же, если не в большей степени, чем LXR $\alpha$  (данные из Unigene или других баз данных экспрессии). Это продемонстрировано испытанием селективного агониста LXR $\beta$  на I фазе клинических испытаний среди людей (Kirchgessner et al., Cell Metab. 2016;24:223), которое привело в начале тяжелого стеатоза печени, несмотря на то, что было показано, что он не активирует человеческий LXR $\alpha$ .

Таким образом, можно предположить, что необходимо исключить существенное предпочтение модулятора LXR, предназначенного для лечения NAFLD или NASH, к конкретному подтипу LXR. Определенная степень селективности к какому-либо подтипу LXR может быть допустима, если фармакокинетический профиль такого соединения в явном виде обеспечивает достаточное воздействие на печень и время пребывания для охвата обоих LXR при клиническом использовании.

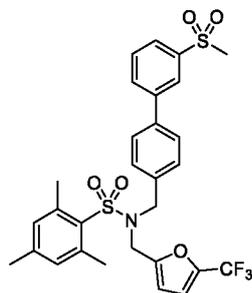
Таким образом, для лечения таких заболеваний, как NAFLD или NASH, необходимы модуляторы LXR, которые блокируют LXR гепатоселективным образом, и это может быть достигнуто с помощью гепатотропной фармакокинетики и свойств распределения в ткани, которыми должны обладать такие модуляторы LXR.

Во всех основных типах клеток, изученных до настоящего времени, главным регулятором липидогенеза являются LXR. Раковые клетки также существенно зависят от *de novo* липидогенеза, и поэтому авторами Flaveny et al. проведены испытания обратного агониста, фармакологически активного соединения **SR9243** в раковых клетках и в животных моделях рака (Cancer Cell 2015;28:42). В испытаниях показано, что **SR9243** ингибирует липогенез вместе с эффектом гликолиза Варбурга, в целом, и что указанный молекулярный эффект приводит к апоптозу и снижению роста опухоли *in vivo*.

### Уровень техники

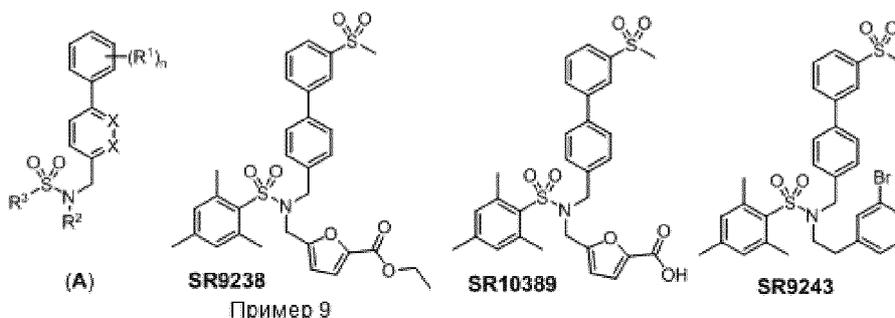
В публикации Zuercher et al. впервые описан структурно неродственный третичный сульфонамид **GSK2033** как эффективный клеточно-активный антагонист LXR (J. Med. Chem. 2010;53:3412). Позже описано, что указанное соединение демонстрирует существенную степень неразборчивости, воздействуя на ряд других ядерных рецепторов (Griffett & Burris, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016;479:424). Указано, что **GSK2033** имеет быстрый клиренс ( $Cl_{int} > 1,0$  мл/мин/мг белка) в анализах на микросомах печени крыс и людей, и что такой быстрый печеночный метаболизм **GSK2033** исключает его

применение *in vivo*. Следовательно, **GSK2033** является ценным химическим зондом только для клеточных исследований LXR.



**GSK2033**

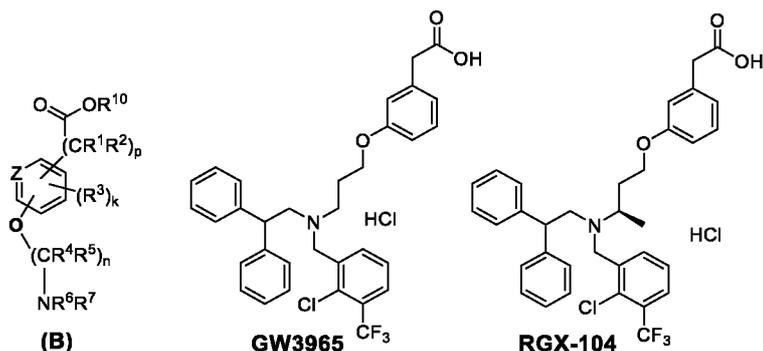
В WO2014/085453 описано получение структурно неродственных низкомолекулярных обратных агонистов LXR формулы (A), в дополнение к структуре **GSK2033**, представленной выше:



В некоторых публикациях, главным образом, той же группы исследователей/авторов изобретения, дополнительно описаны, в частности, следующие соединения из указанной заявки: **SR9238** описан как селективный для печени обратный агонист LXR, который подавляет стеатоз печени при парентеральном введении (Griffett et al., ACS Chem. Biol. 2013;8:559). После омыления сложного эфира **SR9238** образуется LXR-неактивное кислотное производное **SR10389**. Затем указанное соединение оказывает системный эффект. Кроме того, описано, что **SR9238** подавляет фиброз в модели NASH, также после парентерального введения (Griffett et al., Mol. Metab. 2015;4:35). Для родственного **SR9243** описано действие на аэробный гликолиз (эффект Варбурга) и липогенез (Flaveny et al., Cancer Cell 2015;28:42), а данные о подавлении NASH, полученные для **SR9238**, подтверждены учеными Huang et al. (BioMed Res. Int. 2018;8071093) с использованием **SR9243**.

20

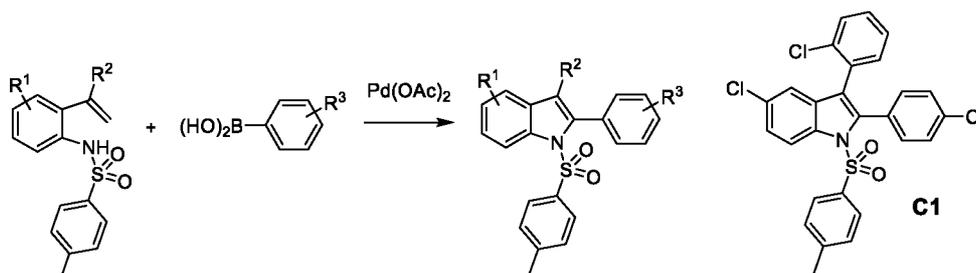
В WO2003/082802 описаны структурно неродственные агонисты LXR общей формулы (B):



Во всех примерах кислотосодержащий (гетеро)арильный фрагмент связан с остальной частью молекулы через атом кислорода. Наиболее интересными примерами являются **GW3965** (Collins et al. J. Med. Chem. 2002;45:1963) и клинический кандидат **RGX-104** из Rgenix.

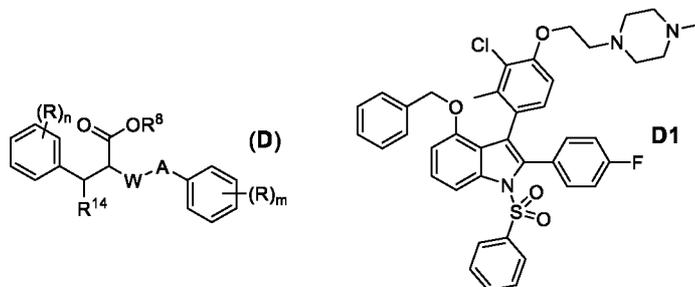
В публикации Yu et al. (J. Org. Chem. 2018;83:323) описан синтез 2,3-дизамещенных индолов по следующей схеме реакции. Единственным примером с *орто*-замещенным арилом в 3-положении индола является структура **C1**.

10

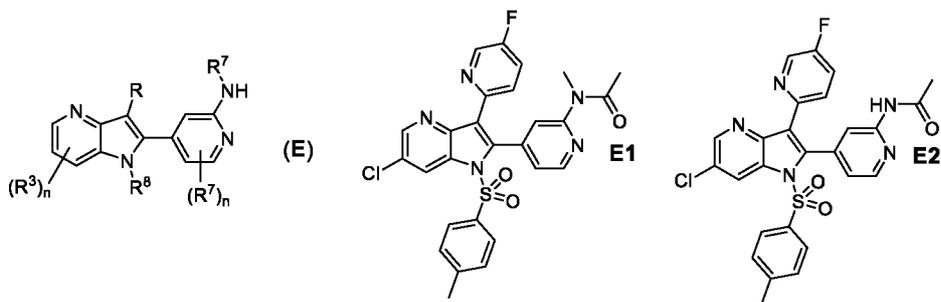


15

В WO2016/207217 описаны бициклические производные формулы (D), которые не входят в объем настоящего изобретения, поскольку невозможно наличие  $-SO_2$ -связанного остатка для А, который может представлять собой бициклическую структуру, включая индол. Однако описано промежуточное соединение **D1** (пример 69, стадия E), которое является единственным примером с *орто*-замещенным арилом в 3-положении индола.

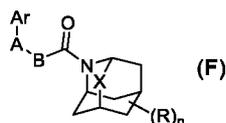


В WO2016/106266 описаны азаиндолы формулы (E) в качестве антагонистов TGFβ,



где R представляет собой необязательно замещенную гетероциклическую или гетеробикалическую группу, R<sup>8</sup> выбран из широкого списка заместителей, включая -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>. Остаток R<sup>9</sup> может быть выбран из широкого списка заместителей, включая C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил и гетероциклоалкил. Единственными примерами, в которых оба положения, 2- и 3-положение азаиндола, замещены циклическим фрагментом, являются структуры E1 и E2.

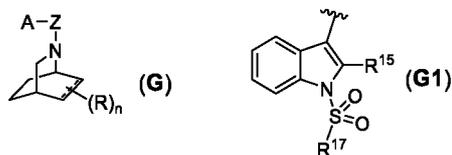
В WO2013/111150 описаны производные адамантана формулы (F) в качестве ингибиторов 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1,



где Ar представляет собой необязательно замещенную C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-гетероарильную группу, A может представлять собой -SO<sub>2</sub>-, и B может отсутствовать. Не приведены примеры, которые входят в объем настоящего изобретения.

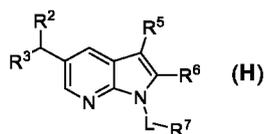
15

В WO2013/028999 описаны структуры формулы (G) в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения нейропсихиатрических расстройств,



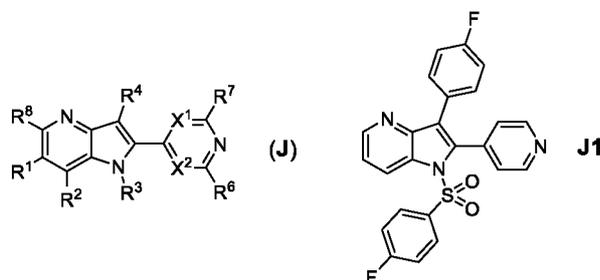
где Z может отсутствовать, и A представляет собой кольцевую структуру, например, 3-замещенный индол формулы (G1). Здесь R<sup>15</sup> и R<sup>17</sup> могут быть выбраны из необязательно замещенного арильного и гетероарильного фрагмента. Однако для данного случая не представлены примеры.

В WO2013/012649 описаны азаиндолы формулы (H) для лечения ВИЧ,



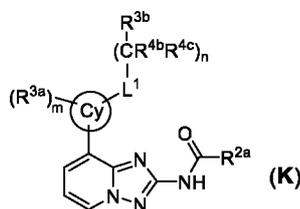
где линкерный элемент L может представлять собой  $-SO_2-$ ,  $R^5$  и  $R^6$  могут быть независимо выбраны из широкого списка заместителей, включая необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил. В большинстве случаев  $R^2$  представляет собой карбоновую кислоту или ее биоизостер. Не приведены примеры, которые входят в объем настоящего изобретения.

В WO2010/124793 и WO2008/132434 описаны азаиндолы формулы (J) в качестве фунгицидов,



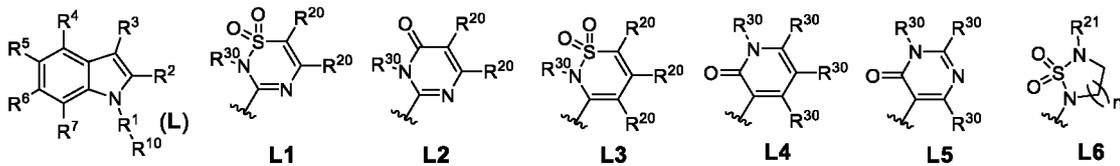
где  $R^4$  может быть выбран из широкого списка заместителей, включая необязательно замещенный циклил, гетероциклил, арил и гетероарил.  $R^3$  может быть выбран из широкого списка заместителей, включая  $-SO_2R^{12}$ , где  $R^{12}$  также может быть выбран из широкого списка заместителей, включая необязательно замещенный циклил, гетероциклил, арил и гетероарил. Единственным примером, в котором оба положения, 2- и 3-положение азаиндола, замещены циклическим фрагментом, является структура J1.

В WO2010/010186 описаны ингибиторы киназы JAK формулы (K),



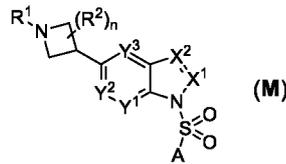
где кольцо Cy выбрано из арила и гетероарила. Если  $L^1$  представляет собой  $SO_2$ ,  $n$  равен 0,  $R^{3a}$  представляет собой, например, незамещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, и  $R^{3b}$  выбран из необязательно замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила, то могут быть сконструированы производные, входящие в объем настоящего изобретения, однако примеры не представлены.

В WO2009/032116 описаны индолы формулы (L) для лечения вирусных инфекций,



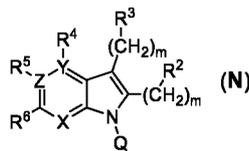
где R<sup>1</sup> может быть выбран из широкого списка заместителей, включая -SO<sub>2</sub>-. Для R<sup>2</sup> возможны циклические фрагменты (L1 – L3), и для R<sup>3</sup> возможны циклические фрагменты (L4 – L5). В родственных заявках WO2009/032125 и WO2009/064848 возможны дополнительные циклические фрагменты для R<sup>3</sup>. R<sup>10</sup> может быть выбран из необязательно замещенного циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила, арила и гетероарила. В WO2009/064852 возможен циклический фрагмент структуры L6 для R<sup>3</sup>. Во всех заявках отсутствуют примеры, которые входят в объем настоящего изобретения.

В WO2008/116833 описаны азетидиновые соединения формулы (M) для лечения расстройств, которые восприимчивы к модулированию серотонинового рецептора 5-гидрокситриптамин-6 (5-HT<sub>6</sub>),



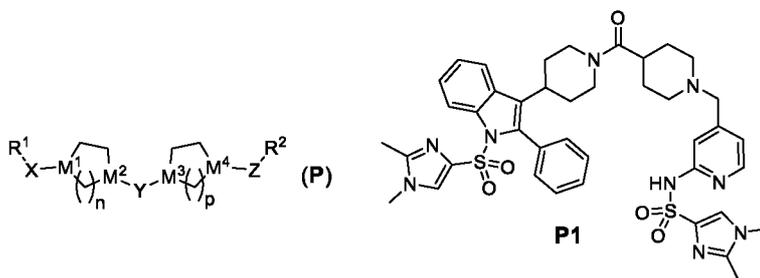
где X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> независимо представляют собой N или CR<sup>x</sup>. Остаток R<sup>x</sup> может быть выбран из широкого списка заместителей, включая необязательно замещенный фенил или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил. Остаток A может быть выбран из необязательно замещенного C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, арила или гетероарила. Не описаны примеры, в которых оба положения, 2- и 3- положение индола, непосредственно замещены циклическим фрагментом.

В WO2008/003736 описаны азаиндолы формулы (N),



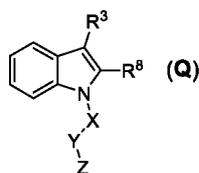
где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут независимо содержать насыщенный азотсодержащий гетероциклический фрагмент (например, пиперидин), и m может быть равен 0. В соответствии с пунктом формулы изобретения 8, Q может представлять собой защитную группу -SO<sub>2</sub>-Ph. Не описаны примеры, в которых оба положения, 2- и 3- положение индола, непосредственно замещены циклическим фрагментом.

В WO2007/075555 описаны антагонисты CB<sub>1</sub> формулы (P),



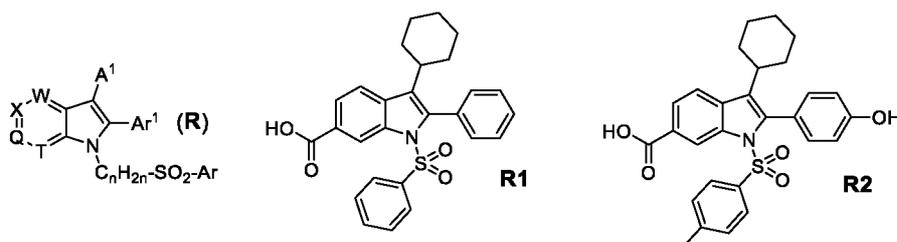
где R<sup>1</sup> может быть выбран из широкого списка заместителей, включая замещенный индол, и X может представлять собой связь. Единственным примером, в котором циклический фрагмент связан с 3-положением индола, является структура P1. Более конкретно, индольные производные формулы (P) описаны в WO2004/000831 в качестве антагонистов гистамина H<sub>3</sub>, и примером также является структура P1.

10 В WO2007/134169 и WO2006/050236 описаны индольные производные формулы (Q) в качестве ингибиторов выработки TNF- $\alpha$ ,



где X может представлять собой SO<sub>2</sub>, Y может быть выбран из широкого списка заместителей, включая циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероцикл, и Z может быть выбран из -B(OR)<sub>2</sub>, -CONROR и -N(OR)COR (где R = H или алкил). R<sup>3</sup> и R<sup>8</sup> могут быть независимо выбраны из широкого списка заместителей, включая циклоалкил и 5- или 6-членное органическое кольцо. Не описаны примеры, в которых оба положения, 2- и 3-положение индола, замещены циклическим фрагментом.

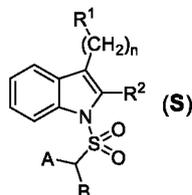
20 В WO2005/034941 описаны бициклические структуры формулы (R) в качестве ингибиторов полимеразы вируса гепатита C,



где Ar<sup>1</sup> и Ar представляют собой 5-10-членные ароматические кольца, A<sup>1</sup> может представлять собой циклоалкил (необязательно замещенный алкокси-группой), и n может

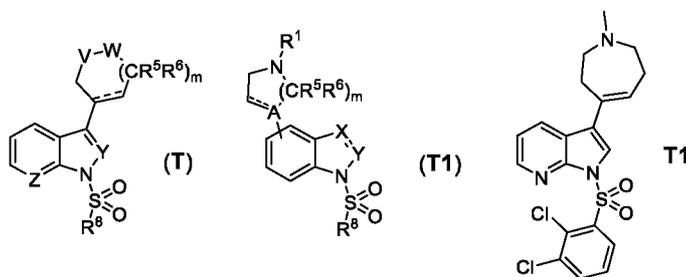
быть равен 0. Ближайшими к настоящему изобретению примерами являются структуры **R1** и **R2**.

В WO2005/14000 описаны индолы формулы **(S)** для лечения заболеваний, связанных с рецептором 5-HT<sub>6</sub>, таких как ожирения и расстройства ЦНС,



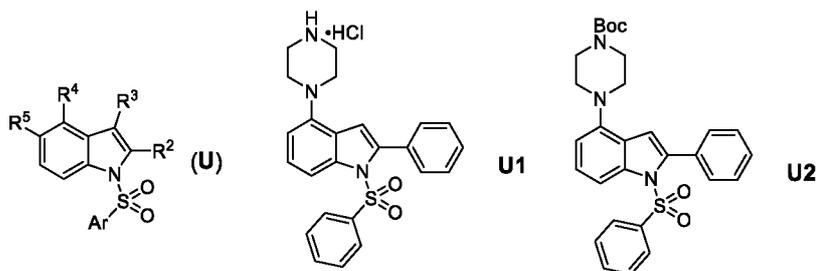
где R<sup>1</sup> представляет собой присоединенную через атом азота насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую кольцевую систему, R<sup>2</sup> может быть выбран из широкого списка заместителей, включая насыщенный или ненасыщенный циклоалкил, n выбран от 0 до 4, и остатки A и B образуют насыщенное или ненасыщенное циклоалкильное кольцо. Не описаны примеры, в которых оба положения, 2- и 3-положение индола, непосредственно замещены (т.е. n=0) циклическим фрагментом.

В WO2002/51837 и WO2002/36562 описаны бициклические структуры формул **(T)** и **(T1)**, соответственно, для лечения заболеваний, связанных с рецептором 5-HT<sub>6</sub>,



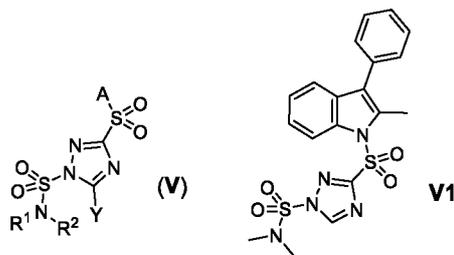
где X и Y могут независимо представлять собой атом углерода, который необязательно замещен арильным или гетероарильным фрагментом, R<sup>8</sup> также может представлять собой необязательно замещенный арильный или гетероарильный фрагмент. Циклический фрагмент в левой части формулы **(T1)** обычно представляет собой пиперазин. Не описаны примеры, в которых оба положения, 2- и 3-положение (аза)индола, замещены циклическим фрагментом (например, арилом или гетероарилом). Ближайшим примером является структура **T1**.

В WO2002/32863 описаны индолы формулы **(U)** для лечения заболеваний, связанных с рецептором 5-HT<sub>6</sub>,



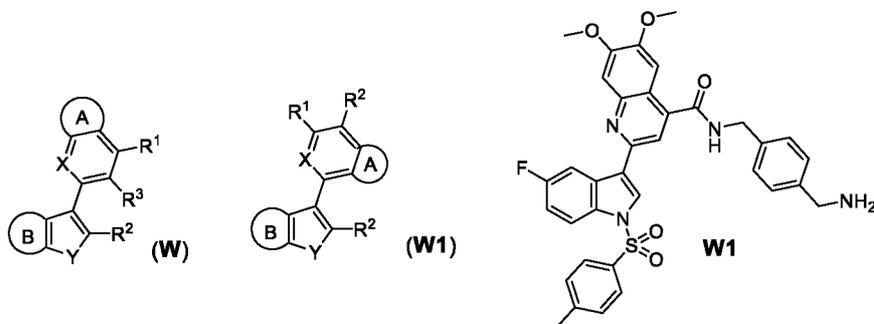
5 где Ar может быть выбран из необязательно замещенного фенила, нафтила или 5-10-членных моно- или бициклических гетероциклических фрагментов, R<sup>2</sup> может представлять собой незамещенный фенил, и R<sup>3</sup> выбран из водорода или 3-(1-азабигло[2.2.2]окт-2-ен)ила. Однако отсутствуют примеры с подходящим замещением в 2- и 3- положении индола, ближайшими примерами являются структуры **U1** и **U2**.

В WO9921851 описаны структуры формулы (**V**) сельскохозяйственных или садоводческих фунгицидов,



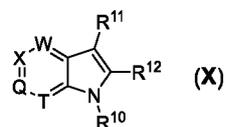
10 где A может быть выбран из очень широкого списка циклических систем, включая необязательно замещенный индол. Однако отсутствуют примеры с подходящим замещением в 2- и 3- положении индола; ближайшим примером является структура **V1**.

15 В WO9857931 и WO9822452 описаны бициклические структуры формул (**W**) и (**W1**), соответственно, в качестве противомикробных агентов,

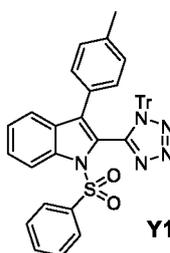


20 где R<sup>2</sup> может быть выбран из очень широкого списка остатков, включая арил и гетероарил; и Y может представлять собой NR, где R выбран из очень широкого списка остатков, включая арилсульфонильный фрагмент. Отсутствуют примеры с замещением в 2- и 3- положении индола; ближайшим примером является структура **W1**.

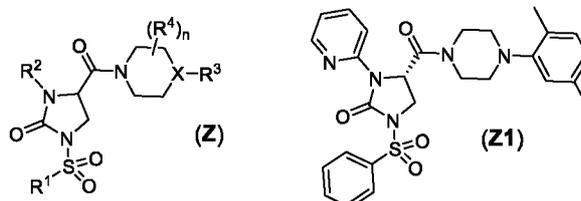
В WO9822457 описаны бициклические структуры формулы (X) в качестве противовоспалительных агентов,



- 5 где R<sup>10</sup> может быть выбран из очень широкого списка заместителей, включая SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>; и при этом R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>30</sup> могут быть выбраны из необязательно замещенного арила и гетероарила. Однако не показаны примеры, где R<sup>10</sup> действительно содержит SO<sub>2</sub>-связанный фрагмент.
- 10 В WO2001/30343, WO2000/46199, WO2000/46197, WO2000/46195, JP06145150, EP0535926, EP0535925 описаны индольные производные, в которых в 2-положении индольного фрагмента может быть присоединен 1*H*- или 2*H*-тетразол-5-ильный фрагмент в качестве единственного возможного циклического фрагмента, который действует как биоизомер карбоновой кислоты. Единственный пример с таким напрямую связанным
- 15 тетразольным фрагментом описан в JP06145150 (структура Y1).

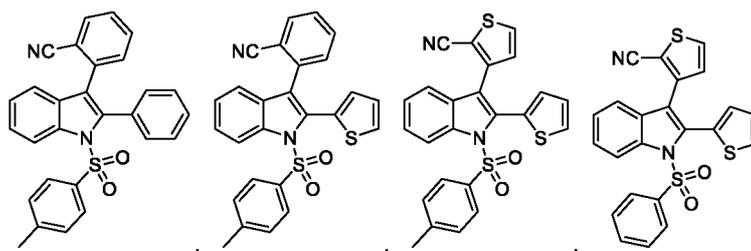


В WO2008/119657 описаны производные имидазолидинона формулы (Z), связывающиеся с LXR, в качестве иллюстративного примера приведена структура (Z1):



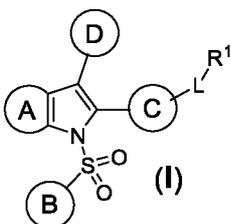
20

Установлено, что следующие четыре структуры слабо связываются с другой мишенью ядерного рецептора, и поэтому они упомянуты в качестве первоначальных попаданий при конфиденциальном сотрудничестве с другой фармацевтической компанией:



### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),



5

к их глициновым конъюгатам, тауроконъюгатам, энантиомерам, диастереомерам, таутомерам, *N*-оксидам, сольватам, пролекарствам и фармацевтически приемлемым солям,

10

где циклы A, B, C, D и остатки L и R<sup>1</sup> имеют значение, определенное в пункте формулы изобретения 1.

15

Соединения согласно настоящему изобретению имеют такую же или более высокую активность обратных агонистов LXR, как известные обратные агонисты LXR. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют преимущественное соотношение содержания в печени/крови после перорального введения, поэтому может быть исключено нарушение антиатеросклеротического обратного транспорта холестерина, контролируемое LXR в периферических макрофагах. Внедрение кислотного фрагмента (или его биоизостера) может улучшать дополнительные параметры, например, микросомальную стабильность, растворимость и липофильность.

20

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

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

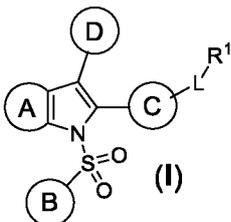
25

Соответственно, настоящее изобретение относится к профилактике и/или лечению неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета II типа, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме,

метаболического синдрома, стеатоза сердца, рака, вирусного миокардита и инфекции вируса гепатита С.

### Подробное описание изобретения

- 5 Требуемые свойства модулятора LXR в сочетании с гепатоселективностью может быть достигнуты с помощью соединений, которые имеют структурное строение, представленное формулой (I),



- 10 их глициновых конъюгатов, тауроконъюгатов, энантиомеров, диастереомеров, таутомеров, *N*-оксидов, сольватов, пролекарств и фармацевтически приемлемых солей,

- (A) представляет собой аннелированный 5-6-членный цикл, образующий 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 15 C<sub>1-6</sub>-алкила, оксо, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-COR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила; и

- 25 при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

- при этом вновь образованный цикл является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо,  
 30

$\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила;

5 **В** выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

10 причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN,  $\text{SF}_5$ ,  $\text{NO}_2$ , оксо,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{OR}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен-(3-6-членного циклоалкила),  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила),  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{CO}_2\text{R}^{21}$ ,  $\text{O-C}_{1-6}$ -алкилен- $\text{CO}_2\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{O-COR}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{-COR}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{-CONR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{O-CONR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{-CO}_2\text{R}^{21}$  и  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ,

15 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила;

20 и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

25 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила;

30 и при этом необязательно два соседних заместителя у циклоалкильного или гетероциклоалкильного фрагмента образуют 5-6-членный ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N,

35 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила;

Ⓒ выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

5 причём циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(6-членного арила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(5-6-членного гетероарила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-COR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>,

15 где алкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

25 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

Ⓓ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

30 причём циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CR<sup>41</sup>(=N-OR<sup>41</sup>), C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-

CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,

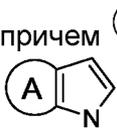
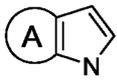
где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CO-OC<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

и при этом необязательно два соседних заместителя у циклоалкильного или гетероциклоалкильного фрагмента образуют 5-6-членный ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N,

при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

причем  имеет заместитель из вышеуказанных в 1,2-ориентации относительно связи с  или имеет аннелированный дополнительный цикл в 1,2-ориентации;

L выбран из группы, состоящей из связи, C<sub>1-6</sub>-алкилена, C<sub>2-6</sub>-алкенилена, C<sub>2-6</sub>-алкинилена, 3-10-членного циклоалкилена, 3-10-членного гетероциклоалкилена, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арилена и 5-10-членного гетероарилена, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

причем алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен, гетероциклоалкилен, арилен и гетероарилен являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-

$\text{NR}^{41}\text{-COR}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{-CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-O-CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{-CO}_2\text{R}^{41}$  и  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{R}^{42}$ ,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-алкила}$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$ , галоген- $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$ ,  $\text{O-C}_{1-4}\text{-алкила}$  и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}\text{-алкила}$ ;

и при этом необязательно два соседних заместителя у ариленового и гетероариленового фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$ , галоген- $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$ ,  $\text{O-C}_{1-4}\text{-алкила}$  и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}\text{-алкила}$ ;

$\text{R}^1$  выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN,  $\text{SF}_5$ ,  $\text{NO}_2$ , оксо,  $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-OR}^{41}$ ,  $\text{Y-C}_{0-6}\text{-алкилен-(3-6-членного циклоалкила)}$ ,  $\text{Y-C}_{0-6}\text{-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила)}$ ,  $\text{Y-C}_{0-6}\text{-алкилен-(6-членного арила)}$ ,  $\text{Y-C}_{0-6}\text{-алкилен-(5-6-членного гетероарила)}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-S(=O)(-R}^{41})=\text{N-R}^{75}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-S(=O)(-R}^{41})=\text{N-R}^{75}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-S(O)}_n\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-S(O)}_n\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-S(=NR}^{71})\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-S(=NR}^{71})\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-S(O)(=NR}^{71})\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-S(O)(=NR}^{71})\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-S(=NR}^{71})_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-S(=NR}^{71})_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{S(O)}_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{S(O)}_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-S(O)}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-S(O)}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{S(O)}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{S(O)}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-SO}_3\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-SO}_3\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-CO}_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-CO}_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-O-COR}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-O-COR}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-CONR}^{41}\text{OR}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-CONR}^{41}\text{OR}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-CONR}^{41}\text{SO}_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-CONR}^{41}\text{SO}_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{-COR}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{-COR}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{-CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{-CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-O-CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-O-CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{-CO}_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{-CO}_2\text{R}^{41}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{R}^{42}$ ,  $\text{X-C}_{1-6}\text{-алкилен-NR}^{41}\text{R}^{42}$ ,

где алкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-алкила}$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$ , галоген- $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$ ,  $\text{O-C}_{1-4}\text{-алкила}$  и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}\text{-алкила}$ ;

и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного и гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

5 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>51</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-4</sub>-алкила,

10 при этом алкил является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>H, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

15 или R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup> и R<sup>22</sup>, R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup>, R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup>, соответственно, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, завершают 3-6-членное кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N; и

20 при этом вновь образованный цикл является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>H, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

25 R<sup>71</sup> независимо выбран из H, CN; NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-алкила и C(O)-OC<sub>1-4</sub>-алкила,

30 при этом алкил является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>H, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

R<sup>75</sup> независимо выбран из C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6-членного арила и 5-6-членного гетероарила.

35 причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из

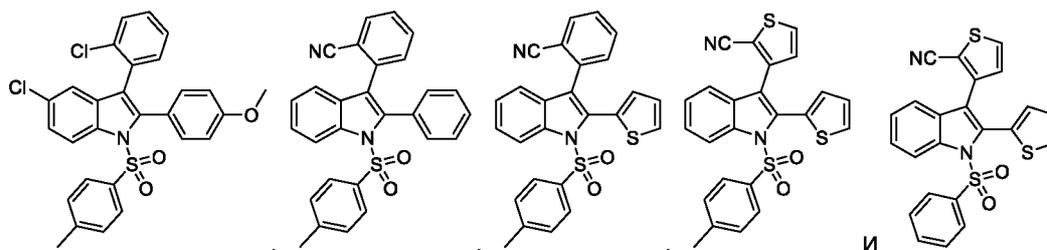
галогена, CN, Me, Et, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, оксо, CO<sub>2</sub>H, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>H, OMe, OEt, OCHF<sub>2</sub> и OCF<sub>3</sub>;

X независимо выбран из O, NR<sup>51</sup>, S(O)<sub>n</sub>, S(=NR<sup>71</sup>), S(O)(=NR<sup>71</sup>) и S(=NR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>;

Y независимо выбран из связи, O, NR<sup>51</sup>, S(O)<sub>n</sub>, S(=NR<sup>71</sup>), S(O)(=NR<sup>71</sup>) и S(=NR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>;

5 n независимо выбран от 0 до 2;

и при условии, что исключены следующие структуры:



10 В предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

15 **A** представляет собой аннелированный 5-6-членный цикл, образующий 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкила, оксо, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-COR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила; и

25 при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

30 при этом вновь образованный цикл является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного

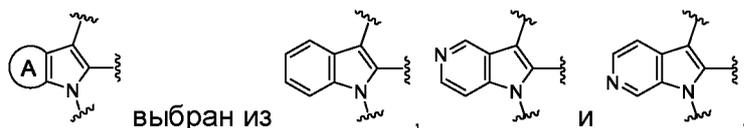
гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

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

- 5 **A** представляет собой аннелированный фенил, тиофенил, тиазолил, пиридил, пирименил, пиридазинил и пирозинил, причем указанный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкила, оксо, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-COR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

- 15 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

- 20 В еще более предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,



- 25 где **A** является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, OH, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-4</sub>-алкила, N(C<sub>1-4</sub>-алкил)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

В наиболее предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,



- 30 где **A** является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, Me, Et, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OH, OMe, OCF<sub>3</sub> и OCHF<sub>3</sub>.

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

5 **В** выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

10 причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

20 и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

25 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

30 и при этом необязательно два соседних заместителя у циклоалкильного или гетероциклоалкильного фрагмента образуют 5-6-членный ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N,

35 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

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

Ⓑ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и тиофенила,

причем фенил, пиридил и тиофенил являются замещенными 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,

10 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

15 и при этом необязательно два соседних заместителя у фенильного и пиридильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

20 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

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

25 Ⓑ выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, пиридила, пиримидинила, тиофенила, тиазолила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентила, бицикло[2.2.2]октила, бицикло[2.2.1]гептила, пентацикло[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]октила и пиперидинила,

30 где указанный цикл является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, OH, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкил-OH и галоген-C<sub>1-4</sub>-алкил-OH; и при этом необязательно два соседних заместителя у фенильного кольца вместе образуют группу -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -OCF<sub>2</sub>O- и -OCH<sub>2</sub>O-.

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

Ⓑ выбран из группы, состоящей из фенила и пиридила,

причем фенил и пиридил замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F и CHF<sub>2</sub>.

В наиболее предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

5 **В** представляет собой 4-дифторметилфенил.

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

**С** выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

10 причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(6-членного арила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(5-6-членного гетероарила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-COR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>,

20 где алкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

25 и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

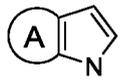
30 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

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

35 **С** выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и тиофенила,

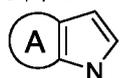
причем фенил, пиридил и тиофенил являются незамещенными или замещенными 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(6-членного арила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(5-6-членного гетероарила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-COR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>,

где алкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

и при этом остаток -L-R<sup>1</sup> связан в 1,3-ориентации относительно связи с , и L не является связью.

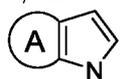
В еще более предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

выбран из фенила, пиридила и тиофенила; причем фенил, пиридил и тиофенил является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, OH, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила; и при этом остаток -L-R<sup>1</sup> связан в 1,3-ориентации

относительно связи с , и L не является связью.

В наиболее предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

представляет собой фенил, причем фенил является незамещенным или замещенным F, Cl и Me; и при этом остаток -L-R<sup>1</sup> связан в 1,3-ориентации относительно связи с

, и L не является связью.

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

L выбран из группы, состоящей из связи, C<sub>1-6</sub>-алкилена, C<sub>2-6</sub>-алкенилена, C<sub>2-6</sub>-алкинилена, 3-10-членного циклоалкилена, 3-10-членного гетероциклоалкилена, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арилена и 5-10-

членного гетероарилена, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

5 причем алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен, гетероциклоалкилен, арилен и гетероарилен являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>,

15 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

и при этом необязательно два соседних заместителя у ариленового и гетероариленового фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

20 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

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

L выбран из группы, состоящей из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкилена, 3-10-членного гетероциклоалкилена, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6-членного арилена и 5-6-членного гетероарилена, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

30 причем циклоалкилен, гетероциклоалкилен, арилен и гетероарилен являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-</sub>

$\delta$ -алкилен-NR<sup>41</sup>-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>,

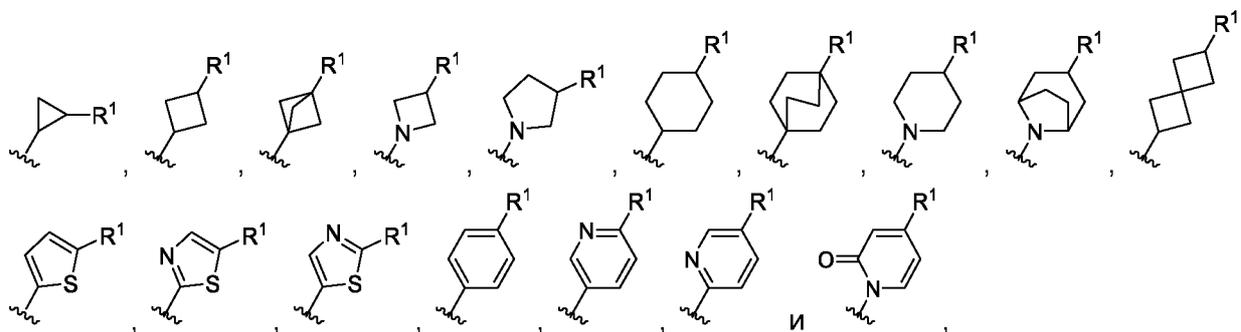
5 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

10 и при этом необязательно два соседних заместителя у ариленового и гетероариленового фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

15 В еще более предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

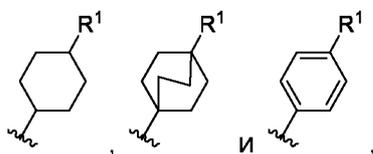
-L-R<sup>1</sup> выбран из



20 где указанный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, OH, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкил-OH, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкил-OH, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила; и при этом необязательно два соседних заместителя у фенильного кольца вместе образуют группу -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -OCF<sub>2</sub>O- и -OCH<sub>2</sub>O-.

25 В наиболее предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

-L-R<sup>1</sup> выбран из



причем фенил является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, OH, Me и OMe.

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

- 5  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>41</sup>, Y-C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), Y-C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), Y-C<sub>0-6</sub>-алкилен-(6-членного арила), Y-C<sub>0-6</sub>-алкилен-(5-6-членного гетероарила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(=O)(-R<sup>41</sup>)=N-R<sup>75</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(=O)(-R<sup>41</sup>)=N-R<sup>75</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(=NR<sup>71</sup>)R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(=NR<sup>71</sup>)R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)(=NR<sup>71</sup>)R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(O)(=NR<sup>71</sup>)R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(=NR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(=NR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>OR<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>OR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-COR<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>,

где алкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного и гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

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

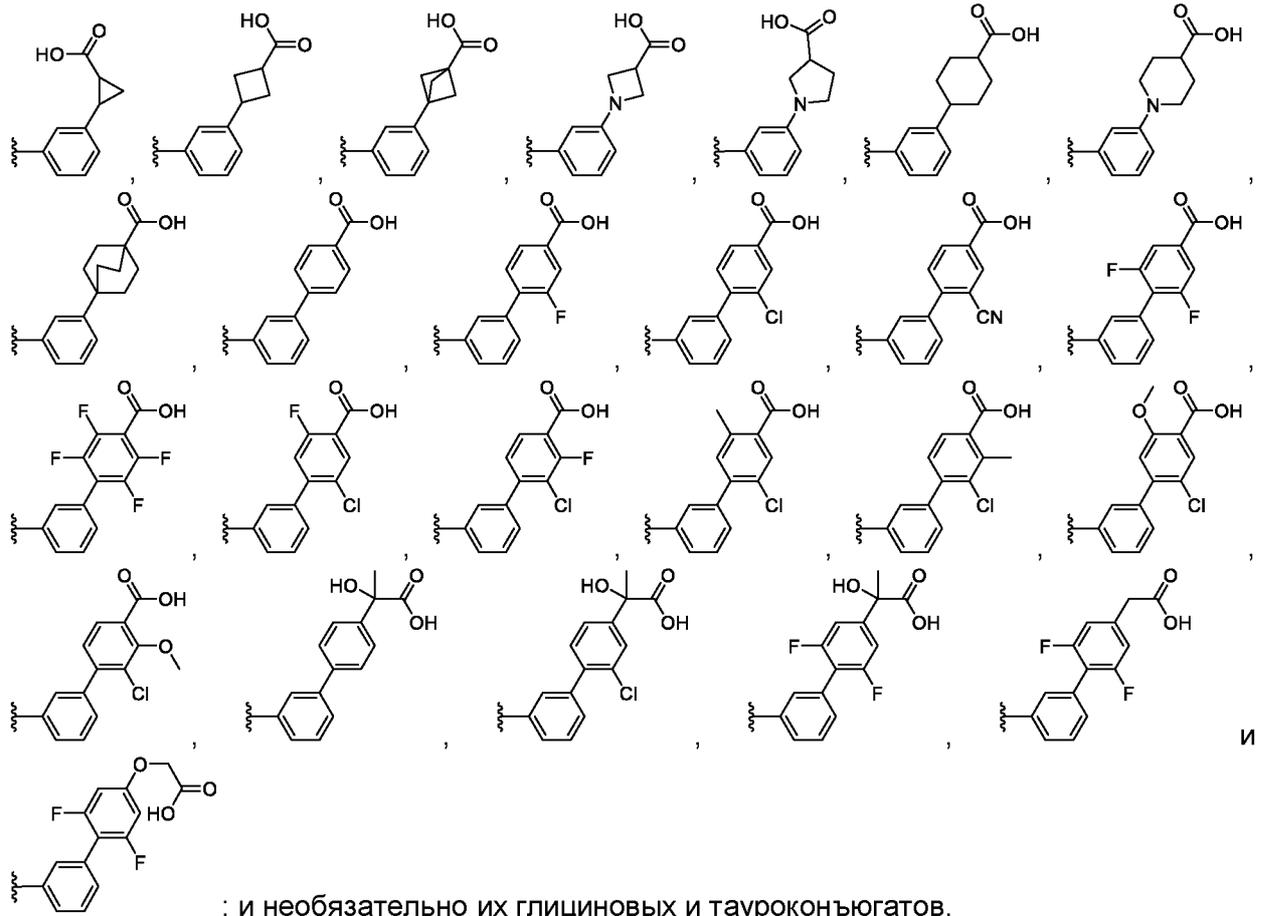
- 35  $R^1$  выбран из CO<sub>2</sub>H, тетразола, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CHMeCO<sub>2</sub>H, CMe<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, C(OH)MeCO<sub>2</sub>H, CONHSO<sub>2</sub>Me и CONH(OH); и необязательно их глициновых и тауроконъюгатов.

В наиболее предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

$R^1$  выбран из  $CO_2H$  и  $C(OH)MeCO_2H$ ; и необязательно их глициновых и тауроконъюгатов.

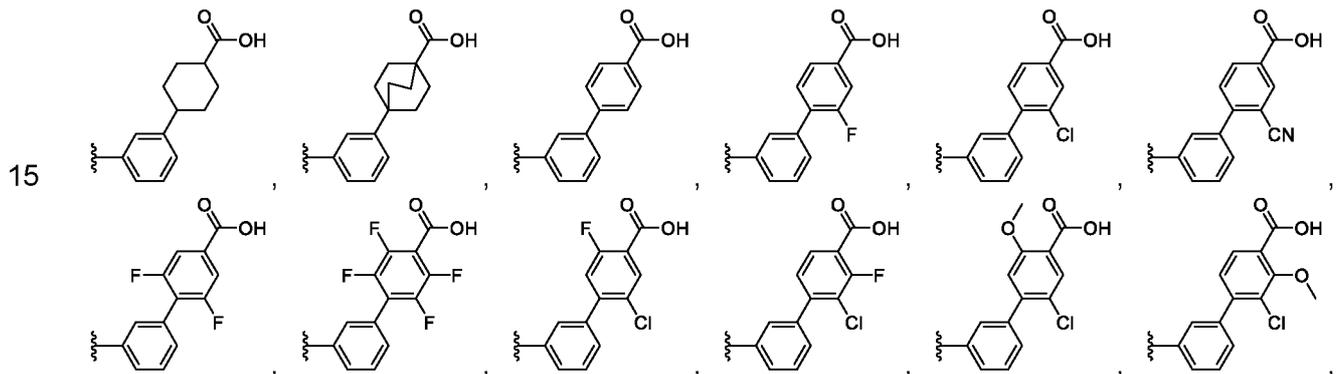
В предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

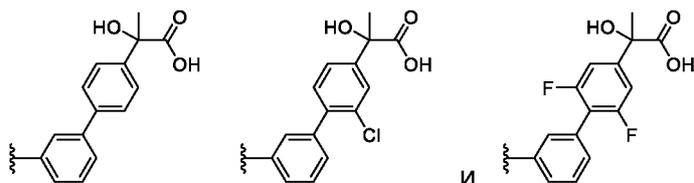
-L- $R^1$  выбран из



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

-L- $R^1$  выбран из

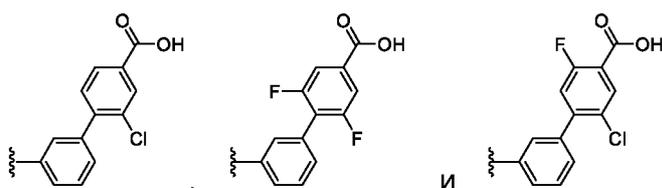




; и обязательно их глициновых и тауроконъюгатов.

В наиболее предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

5 -L-R<sup>1</sup> выбран из



; и обязательно их глициновых и тауроконъюгатов.

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

10 **D** выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

15 причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CR<sup>41</sup>(=N-OR<sup>41</sup>), C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,

25 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CO-OC<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

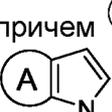
и при этом обязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, обязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

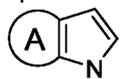
30

при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

5 и при этом необязательно два соседних заместителя у циклоалкильного или гетероциклоалкильного фрагмента образуют 5-6-членный ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N,

10 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

причем  **D** имеет заместитель из вышеуказанных в 1,2-ориентации относительно связи с



или имеет аннелированный дополнительный цикл в 1,2-ориентации.

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

**D** выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

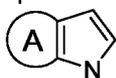
20 причем арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CR<sup>41</sup>(=N-OR<sup>41</sup>), C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,

30 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CO-OC<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

35 и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

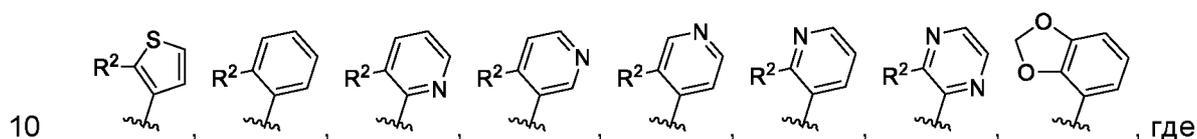
5 причем (D) имеет заместитель из вышеуказанных в 1,2-ориентации относительно связи с



или имеет аннелированный дополнительный цикл в 1,2-ориентации.

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

(D) выбран из группы, состоящей из

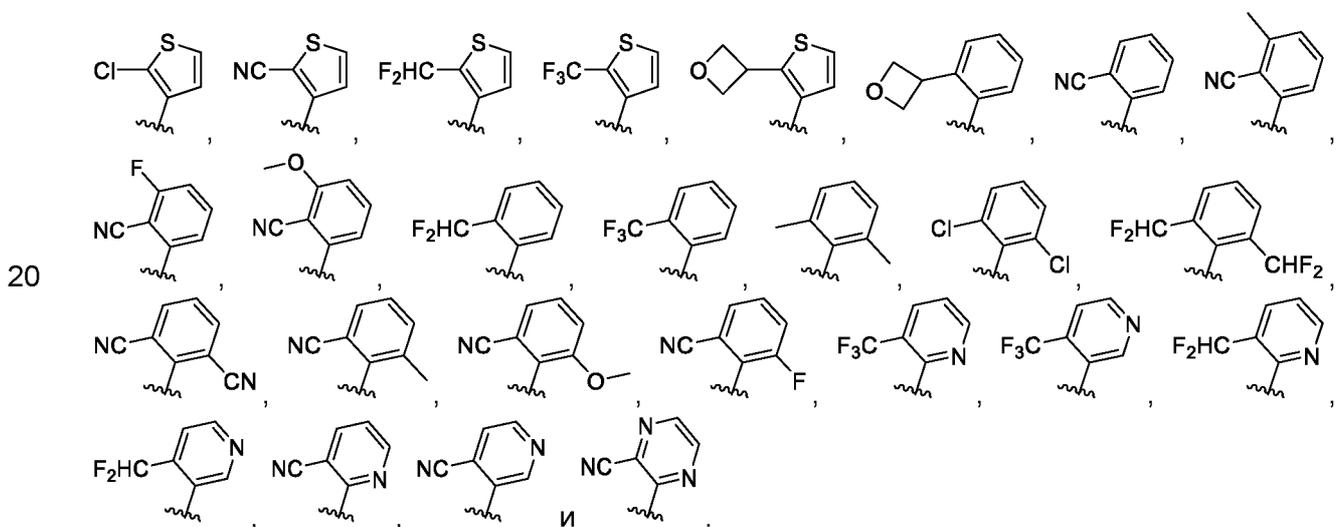


R<sup>2</sup> выбран из Me, F, Cl, CN, Me, CHO, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Me, и ; и

15 при этом (D) не является дополнительно замещенным или является дополнительно замещенным 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, Me, OMe, CHO, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>.

В наиболее предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

(D) выбран из группы, состоящей из



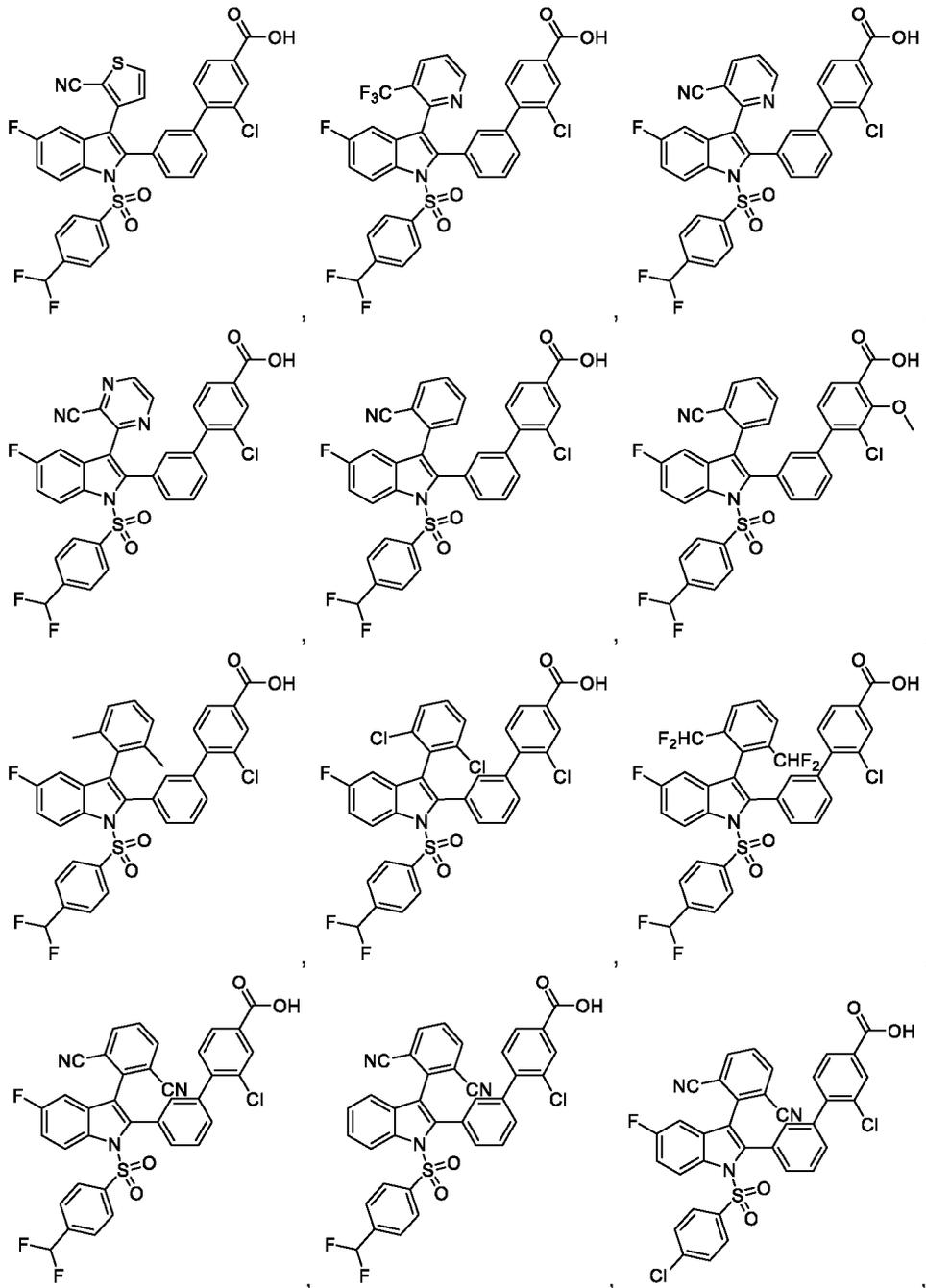
В предпочтительном варианте реализации, в комбинации с любым из представленных выше или ниже вариантов реализации,

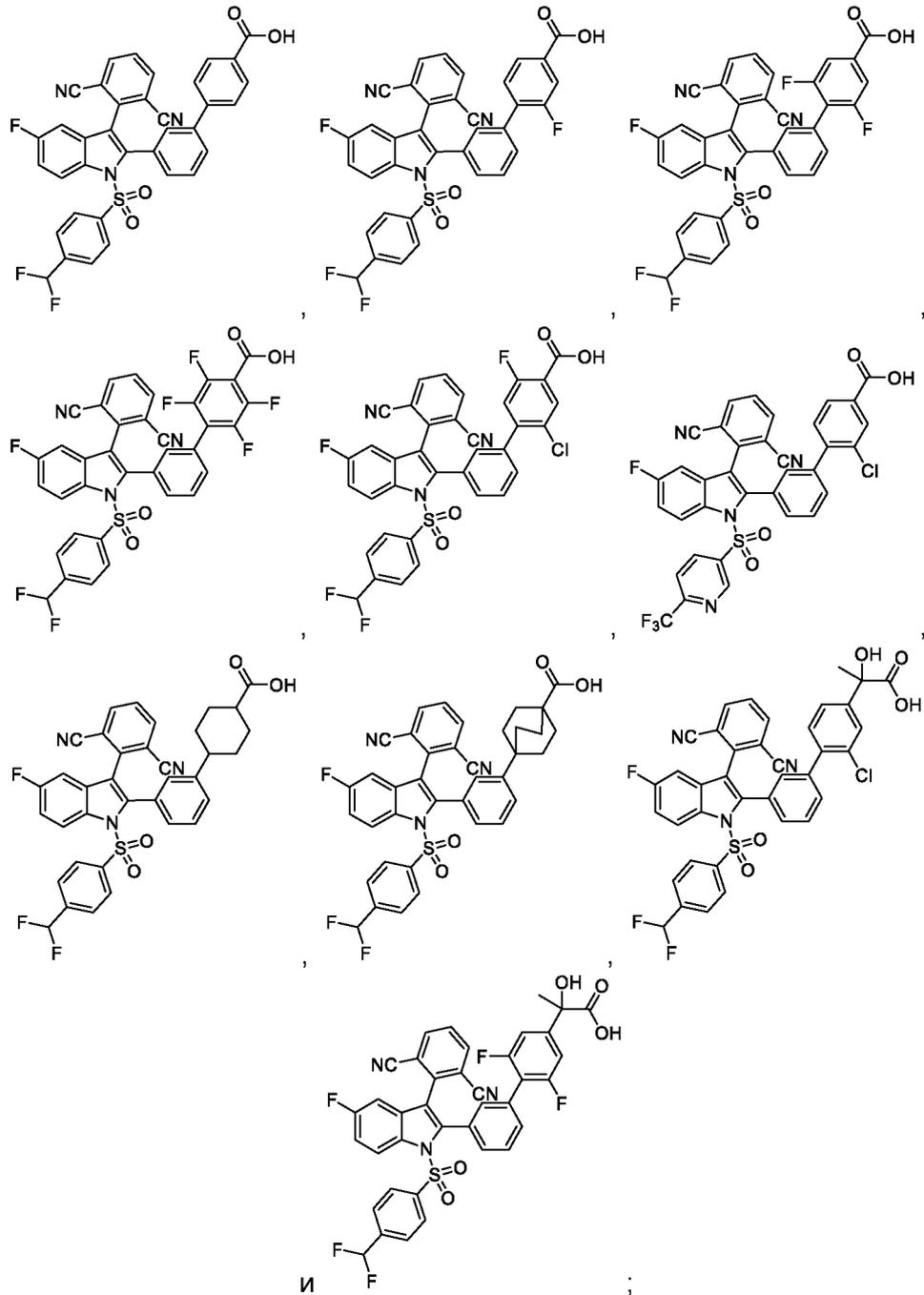
Формула (I) содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из  $\text{CO}_2\text{H}$ , тетразола,  $\text{CONHSO}_2\text{Me}$  и  $\text{CONH}(\text{OH})$ ; и необязательно их глициновых и тауроконъюгатов.

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

5 Формула (I) содержит фрагмент карбоновой кислоты и необязательно его глициновый или тауроконъюгат.

В наиболее предпочтительном варианте реализации предложенное соединение выбрано из





5 или их глициновых конъюгатов или тауроконъюгатов; и

их энантимеров, диастереомеров, таутомеров, *N*-оксидов, сольватов, пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

10 В самом предпочтительном варианте реализации предложенное соединение представляет собой 2-хлор-3'-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту или ее глициновый конъюгат или тауроконъюгат, и необязательно их фармацевтически приемлемую соль. Еще более предпочтительной является 2-хлор-3'-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-

[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота и необязательно ее фармацевтически приемлемая соль.

В подобном наиболее предпочтительном варианте реализации предложенное соединение представляет собой 2-хлор-3'-(3-(3-цианопиразин-2-ил)-1-((4-  
5 (дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту или ее глициновый конъюгат или тауроконъюгат, и необязательно их фармацевтически приемлемую соль. Еще более предпочтительной является 2-хлор-3'-(3-(3-цианопиразин-2-ил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота и необязательно ее фармацевтически приемлемая  
10 соль.

В подобном наиболее предпочтительном варианте реализации предложенное соединение представляет собой 2-хлор-3'-(3-(2-цианофенил)-1-((4-  
15 (дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту или ее глициновый конъюгат или тауроконъюгат, и необязательно их фармацевтически приемлемую соль. Еще более предпочтительной является 2-хлор-3'-(3-(2-цианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота и необязательно ее фармацевтически приемлемая соль.

В подобном наиболее предпочтительном варианте реализации предложенное соединение представляет собой 2-хлор-3'-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-  
20 (дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту или ее глициновый конъюгат или тауроконъюгат, и необязательно их фармацевтически приемлемую соль. Еще более предпочтительной является 2-хлор-3'-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота и необязательно ее фармацевтически приемлемая соль.

В подобном наиболее предпочтительном варианте реализации предложенное соединение представляет собой 3'-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-  
25 (дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-2,6-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту или ее глициновый конъюгат или тауроконъюгат, и необязательно их фармацевтически приемлемую соль. Еще более предпочтительной является 3'-(3-(2,6-  
30 дицианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-2,6-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота и необязательно ее фармацевтически приемлемая соль.

В подобном наиболее предпочтительном варианте реализации предложенное соединение представляет собой 2-хлор-3'-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-  
35 (дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту или ее глициновый конъюгат или тауроконъюгат, и необязательно их фармацевтически приемлемую соль. Еще более предпочтительной является 2-хлор-3'-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-5-

фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота и необязательно ее фармацевтически приемлемая соль.

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

Также предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, которые можно лечить модуляторами LXR.

10 Также предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения LXR-опосредованного заболевания, выбранного из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета II типа, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, метаболического синдрома, стеатоза сердца, рака, вирусного миокардита, инфекции вируса гепатита С или ее осложнений и нежелательных побочных эффектов длительного лечения  
15 глюкокортикоидами таких заболеваний, как ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника и астма.

В предпочтительном варианте реализации заболевание выбрано из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета II типа, семейной  
20 гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, метаболического синдрома или стеатоза сердца.

В подобном предпочтительном варианте реализации заболеванием является рак.

В подобном предпочтительном варианте реализации заболевание выбрано из вирусного миокардита, инфекции вируса гепатита С или ее осложнений.

25 Настоящее изобретение дополнительно относится к способу предупреждения и/или лечения заболеваний, опосредованных LXR, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно настоящему изобретению в эффективном количестве.

30 Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу предупреждения и лечения заболеваний, выбранных из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета II типа, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, метаболического синдрома, стеатоза сердца, рака, вирусного миокардита, инфекции вируса гепатита С или ее осложнений и нежелательных побочных  
35 эффектов длительного лечения глюкокортикоидами таких заболеваний, как ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника и астма.

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

5 Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения LXR-опосредованного заболевания, причем указанное заболевание  
10 выбрано из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета II типа, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, метаболического синдрома, стеатоза сердца, рака, вирусного миокардита, инфекции  
15 вируса гепатита С или ее осложнений и нежелательных побочных эффектов длительного лечения глюкокортикоидами таких заболеваний, как ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника и астма.

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

В контексте настоящего изобретения «C<sub>1-6</sub>-алкил» означает насыщенную алкильную цепь, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, которая может быть неразветвленной или  
20 разветвленной. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, *n*-гексил и изогексил. Аналогично, «C<sub>1-4</sub>-алкил» означает насыщенную алкильную цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил и *трет*-бутил.

Термин «галоген-C<sub>1-4</sub>-алкил» означает, что один или более атомов водорода в алкильной  
25 цепи заменены на галоген. Предпочтительными примерами являются CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>.

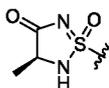
«C<sub>0-6</sub>-алкилен» означает, что соответствующая группа является двухвалентной и соединяет присоединенный остаток с остальной частью молекулы. Кроме того, в  
30 контексте настоящего изобретения «C<sub>0</sub>-алкилен» представляет собой связь, а C<sub>1</sub>-алкилен означает метиленовый линкер, C<sub>2</sub>-алкилен означает этиленовый линкер или метил-замещенный метиленовый линкер и т.д. В контексте настоящего изобретения C<sub>0-6</sub>-алкилен предпочтительно представляет собой связь, метиленовую, этиленовую или пропиленовую группу.

Аналогично, «C<sub>2-6</sub>-алкенилен» и «C<sub>2-6</sub>-алкинилен» означает двухвалентную алкенильную или алкинильную группу, соединяющую две части молекулы.

35 3-10-Членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би-, спиро- или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил,

циклогексил, циклогексенил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октанил, спиро[3.3]гептил, бицикло[2.2.1]гептил, адамантил и пентацикло[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]октил. Следовательно, 3-6-членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би- или спироциклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 6 атомов углерода, а 5-8-членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би- или спироциклическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 8 атомов углерода.

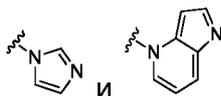
3-10-Членная гетероциклоалкильная группа означает насыщенное или частично ненасыщенное 3-10-членное углеродное моно-, би-, спиро- или полициклическое кольцо, в котором 1, 2, 3 или 4 атома углерода заменены на 1, 2, 3 или 4 гетероатома, соответственно, причем гетероатомы независимо выбраны из N, O, S, SO и SO<sub>2</sub>. Примеры включают эпоксидил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 4-хинуклидинил, 1,4-дигидропиридинил и 6-азабицикло[3.2.1]октанил. Гетероциклоалкильная группа может быть связана с остальной частью молекулы через атом углерода, азота (например, в формолине или пиперидине) или серы. Примером S-связанного гетероциклоалкила является циклический сульфонидамид



5-14-Членная моно-, би- или трициклическая гетероароматическая кольцевая система (также упоминаемая в настоящей заявке как гетероарил) означает ароматическую кольцевую систему, содержащую до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, S, SO и SO<sub>2</sub>. Примеры моноциклических гетероароматических колец включают пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил (тиенил), пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Указанный термин дополнительно означает бициклическую кольцевую систему, в которой гетероатом(ы) может присутствовать в одном или в обоих кольцах, включая атомы в голове мостика. Примеры включают хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензоксазолил, индолил, индолизинил, 1,5-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил и пиазоло[1,5-а]пиримидинил. Примеры трициклических гетероароматических колец включают акридинил, бензо[b][1,5]нафтиридинил и пиридо[3,2-b][1,5]нафтиридинил.

Атом азота или серы в гетероарильной системе также может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида.

Если не указано иное, гетероарильная система может быть связана через атом углерода или азота. Примерами N-связанных гетероциклов являются



6-14-Членная моно-, би- или трициклическая ароматическая кольцевая система (в настоящей заявке также упоминаемая как арил) означает ароматический углеродный цикл, такой как фенил, нафтил, антраценил или фенантренил.

- 5 Термин «*N*-оксид» означает соединения, в которых атом азота в гетероароматической системе (предпочтительно в пиридиныле) является окисленным. Такие соединения могут быть получены известным способом посредством взаимодействия соединения согласно настоящему изобретению (например, в пиридиныльной группе) с  $H_2O_2$  или перкислотой в инертном растворителе.
- 10 Галоген выбран из фтора, хлора, брома и йода, более предпочтительно фтор или хлор, и наиболее предпочтительно фтор.

Любая формула или структура, представленная в настоящем документе, предназначена также для обозначения форм без метки и меченых изотопами форм указанных соединений. Соединения с изотопной меткой имеют структуры, изображенные

15 представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими,  $^2H$  (дейтерий, D),  $^3H$  (тритий),  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}F$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{36}Cl$  и  $^{125}I$ . Предусмотрены различные соединения согласно настоящему изобретению с изотопной меткой, например,

20 соединения, в которые внедрены радиоактивные изотопы, такие как  $^3H$ ,  $^{13}C$  и  $^{14}C$ . Такие соединения с изотопной меткой могут быть пригодны для метаболических исследований, исследований кинетики реакций, технологий обнаружения или визуализации, таких как

25 позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного соединения или субстрата в тканях, или для радиоактивного лечения пациентов. Соединения с изотопной меткой согласно настоящему изобретению и их пролекарства могут быть, в общем, получены способами, описанными на схемах или в примерах и

30 способах получения, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой.

Настоящее изобретение также включает «дейтерированные аналоги» соединений формулы (I), в которых от 1 до  $n$  атомов водорода, присоединенных к атому углерода заменены на дейтерий, при этом  $n$  представляет собой количество атомов водорода в

35 молекуле. Такие соединения могут демонстрировать повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, быть пригодными для увеличения периода

полувыведения любого соединения формулы (I) при введении млекопитающему, например, человеку. См., например, публикацию Foster в Trends Pharmacol. Sci. 1984:5;524. Такие соединения синтезируют способами, известными в данной области техники, например, используя исходные материалы, в которых один или более атомов

5 водорода заменены на дейтерий.

Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут обладать улучшенными свойствами DMPK (метаболизма и фармакокинетики лекарственного соединения) в отношении распределения, метаболизма и экскреции (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как

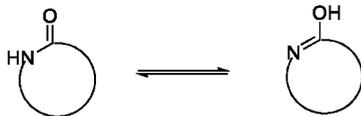
10 дейтерий, может обеспечивать определенное терапевтическое преимущество вследствие более высокой метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижение необходимых доз и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение с меткой  $^{18}\text{F}$  может быть пригодным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ.

15 Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, может быть определена фактором изотопного обогащения. В соединениях согласно настоящему изобретения любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп данного атома. Если не указано иное, если

20 некоторое положение специально обозначено как «Н» или «водород», данное положение следует понимать как содержащее атом водорода и его изотопный состав, встречающийся в природе. Соответственно, в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

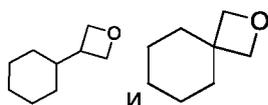
Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению отчасти подвержены

25 таутомерии. Например, если гетероароматическая группа, содержащая атом азота в кольце, замещена гидроксигруппой у атома углерода, смежного с указанным атомом азота, то может возникать следующая таутомерия:

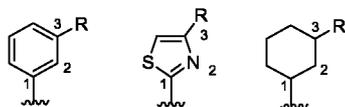


Циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может быть соединена через прямую

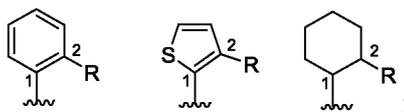
30 связь или спироциклическим образом, например, если циклогексан замещен оксетановой гетероциклоалкильной группой, то возможны следующие структуры:



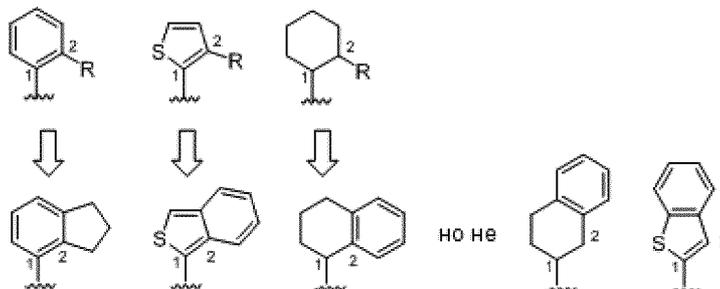
Термин «1,3-ориентация» означает, что заместители в кольце имеют по меньшей мере одну возможность, когда 3 атома находятся между двумя заместителями, присоединенными к кольцевой системе, например,



- 5 Термин «1,2-ориентация» (*орто*) означает, что заместители в кольце имеют одну возможность, когда 2 атома находятся между двумя заместителями, присоединенными к кольцевой системе, например,



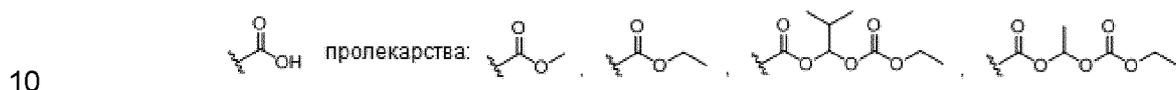
- 10 альтернативно, остаток R может быть внедрен в аннелированный дополнительный цикл, например,



- 15 Специалистам в данной области техники понятно, что если список альтернативных заместителей включает члены, которые вследствие требований их валентности или по иным причинам не могут быть использованы для замещения определенной группы, то указанный список следует понимать с учетом знаний специалиста как включающий только те члены списка, которые подходят для замещения данной конкретной группы.

- 20 Соединения согласно настоящему изобретению могут быть в форме соединения-пролекарства. «Соединение-пролекарство» означает производное, которое превращается в соединение согласно настоящему изобретению в результате реакции с ферментом, желудочной кислотой или подобным веществом в физиологических условиях в живом организме, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза или т.п., каждый из которых протекает ферментативно. Примеры пролекарств представляют собой соединения, в которых аминогруппа в соединении согласно настоящему изобретению является ацилированной, алкилированной или фосфорилированной, например, до эйкозаноиламино, аланиламино, пивалоилоксиметиламино, или в которых гидроксильная группа является ацилированной, алкилированной, фосфорилированной или превращенной в борат, например, ацетилокси, пальмитоилокси, пивалоилокси,
- 25

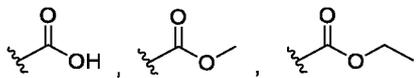
сукцинилокси, фумарилокси, аланилокси, или в которых карбоксильная группа эстерифицирована или амидирована. Такие соединения могут быть получены из соединений согласно настоящему изобретению общеизвестными способами. Другие примеры пролекарств представляют собой соединения (упоминаемые в данной заявке как «сложноэфирные пролекарства»), в которых карбоксилат в соединении согласно настоящему изобретению, например, превращен в сложный алкиловый, ариловый, арилалкиленовый, амино-, холиновый, ацилоксиалкиловый, 1-((алкоксикарбонил)окси)-2-алкиловый или линоленоиловый эфир. Иллюстративные структуры пролекарств карбоновых кислот представляют собой:



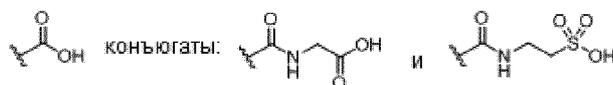
Сложноэфирное пролекарство также может быть получено, если карбоновая кислота образует лактон с гидроксигруппой молекулы. Иллюстративным примером является



15 Термин «-CO<sub>2</sub>H или ее сложный эфир» означает, что предусмотрены карбоновая кислота и ее алкиловые сложные эфиры, например,



20 Термин «глициновый конъюгат или тауронокъюгат» означает, что фрагмент карбоновой кислоты в молекуле связан с глицином или таурином, соответственно, с образованием конъюгата (и потенциально его пролекарства, сольвата или фармацевтически приемлемой соли).



Метаболиты соединений согласно настоящему изобретению также входят в объем настоящего изобретения.

25 Если может возникать таутомерия, такая как, например, кето-енольная таутомерия соединений согласно настоящему изобретению или их пролекарств, то в объем настоящего изобретения входят отдельные формы, такие как, например, кето- и енольная форма, а также их смеси в любом соотношении. То же относится к стереоизомерам, таким как, например, энантимеры, *цис/транс*-изомеры, атропизомеры, конформеры и т.п.

При необходимости изомеры могут быть разделены способами, известными в данной области техники, например, жидкостной хроматографией. То же относится к энантиомерам, с применением, например, хиральных неподвижных фаз. Кроме того, энантиомеры могут быть выделены посредством их превращения в диастереомеры, т.е. связывания с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, с последующим разделением полученных диастереомеров и отщеплением вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения согласно настоящему изобретению может быть получен в процессе стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных материалов. В другом способе получения чистых энантиомеров из рацемических смесей используют энантиоселективную кристаллизацию с хиральными противоионами.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат одну или более кислотных или основных групп, то настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности, их фармацевтически применимые соли. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат кислотные группы, могут присутствовать в указанных группах и могут быть использованы согласно настоящему изобретению, например, как соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов или соли аммония. Более точные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтиламин или аминокислоты. Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат одну или более основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут быть представлены и использованы согласно настоящему изобретению в форме их солей присоединения с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают хлороводород, бромоводород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, янтарную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоты, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалистам в данной области техники. Если соединения согласно настоящему изобретению одновременно содержат в молекуле кислотные и

основные группы, то настоящее изобретение также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттер-ионы). Соответствующие соли могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, например, посредством приведения их в контакт с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или посредством анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений согласно настоящему изобретению, которые вследствие низкой физиологической совместимости напрямую не пригодны для применения в фармацевтических препаратах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме сольватов, например, содержащих в качестве сольвата воду, или фармацевтически приемлемых сольватов, например, со спиртами, в частности, с этанолом.

Кроме того, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его соединение-пролекарство, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

«Фармацевтическая композиция» означает один или более активных ингредиентов и один или более инертных ингредиентов, которые образуют носитель, а также любой продукт, который прямо или косвенно образуется в результате объединения, комплексообразования или агрегации любых двух или более из указанных ингредиентов, или в результате диссоциации одного или более из указанных ингредиентов, или в результате других типов реакций или взаимодействий одного или более из указанных ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают любые композиции, полученные смешиванием по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

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

Предложенные композиции подходят для перорального, ректального, местного, парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного и внутривенного), окулярного (офтальмологического), пульмонального (назальной или буккальной ингаляции) или назального введения, хотя наиболее предпочтительный способ в любом конкретном случае зависит от природы и тяжести патологического состояния, подлежащего лечению, и от природы активного ингредиента. Они могут быть удобно

представлены в единичных лекарственных формах и могут быть получены способами, известными в области фармации.

Соединения согласно настоящему изобретению действуют как модуляторы LXR.

- Лиганды к ядерным рецепторам, включая лиганды LXR, могут действовать как агонисты, антагонисты или обратные агонисты. Агонист в данном контексте означает низкомолекулярный лиганд, который связывается с рецептором и стимулирует его транскрипционную активность, по результатам определения, например, по увеличению мРНК или белков, транскрибированных под управлением LXR-чувствительного элемента. Транскрипционная активность также может быть определена в биохимических или клеточных *in vitro* анализах, в которых применяют только лиганд-связывающий домен LXR $\alpha$  или LXR $\beta$ , но используют взаимодействие с кофактором (т.е. корепрессором или коактиватором), потенциально в сочетании с общим ДНК-связывающим элементом, таким как домен Gal4, для отслеживания агонистической, антагонистической или обратной агонистической активности.
- Если агонист по такому определению симулирует LXR- или LXR-Gal4-управляемую транскрипционную активность, то антагонист определяют как низкомолекулярное соединение, которое связывается с LXR и тем самым ингибирует транскрипционную активность, которая в ином случае возникает благодаря эндогенному лиганду LXR.

- Обратный агонист отличается антагониста тем, что он не только связывается с LXR и ингибирует транскрипционную активность, но и активно прекращает транскрипцию, направляемую LXR, даже в отсутствие эндогенного агониста. Несмотря на то, что трудно отличить *in vivo* антагонистическую и обратную агонистическую активность LXR с учетом того, что всегда присутствует определенное количество эндогенного агониста LXR, биохимические или клеточные репортерные анализы обеспечивают возможность более явного разделения указанных двух видов активности. На молекулярном уровне обратный агонист не допускает рекрутинг белка коактиватора или его активных частиц, при этом он должен обеспечивать активный рекрутинг белков корепрессора и его активных частиц. Антагонист LXR в таком контексте следует определять как лиганд LXR, который не приводит ни к рекрутингу коактиватора, ни к рекрутингу корепрессора, но действует только путем вытеснения агонистов LXR. Таким образом, использование анализов, таких как анализ двугибридного Gal4 млекопитающих, является обязательным для разделения соединений, рекрутирующих коактиваторы или корепрессоры LXR (Kremoser et al., Drug Discov. Today 2007;12:860; Gronemeyer et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2004;3:950).

- Поскольку границы между агонистами LXR, антагонистами LXR и обратными агонистами LXR являются не резкими, а размытыми, то термин «модулятор LXR» охватывает все соединения, которые не являются чистыми агонистами LXR, но демонстрируют определенную степень рекрутинга корепрессора в сочетании со сниженной транскрипционной активностью LXR. Таким образом, модуляторы LXR включают

антагонисты LXR и обратные агонисты LXR, и следует отметить, что даже слабый агонист LXR может действовать как антагонист LXR, если он препятствует полной транскрипционной активации полного агониста.

5 На фиг. 1 показано различие между агонистами, антагонистами и обратными агонистами LXR на примере их различных способностей к рекрутингу коактиваторов или корепрессоров.

Предложенные соединения пригодны для профилактики и/или лечения заболеваний, опосредованных LXR. Предпочтительными заболеваниями являются все расстройства, связанные со стеатозом, т.е. накоплением жира в ткани. Такие заболевания включают  
10 полный спектр неалкогольной жировой болезни печени, включая неалкогольный стеатогепатит, воспаление печени и фиброз печени, кроме того, инсулинорезистентность, метаболический синдром и стеатоз сердца. Лечение на основе модуляторов LXR также должно быть подходящим для лечения инфекции вируса гепатита С или ее осложнений, а также для предупреждения нежелательных побочных эффектов длительного лечения  
15 глюкокортикоидами таких заболеваний, как ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника и астма.

При лечении рака может быть другой набор применений модуляторов LXR. Антагонисты или обратные агонисты LXR могут быть подходящими для противодействия так называемому эффекту Варбурга, который связан с переходом от нормальных  
20 дифференцированных клеток к раковым клеткам (см. Liberti et al., Trends Biochem. Sci. 2016;41:211; Ward & Thompson, Cancer Cell 2012;21:297–308). Кроме того, известно, что LXR модулирует различные компоненты врожденной и адаптивной иммунной системы. Оксистеролы, которые известны как эндогенные агонисты LXR, идентифицированы как медиаторы LXR-зависимого иммуносупрессивного действия, встречающегося в  
25 микроокружении опухоли (Traversari et al., Eur. J. Immunol. 2014;44:1896). Таким образом, разумно предположить, что антагонисты или обратные агонисты LXR могут быть способным стимулировать иммунную систему и антиген-презентирующие клетки, в частности, для возбуждения противоопухолевого иммунного ответа. Последний эффект антагонистов или обратных агонистов LXR можно использовать для лечения рака на  
30 поздней стадии, в целом, и тех типов раковых солидных опухолей, которые демонстрируют слабый иммунный ответ и существенно повышенные признаки метаболизма Варбурга, в частности.

Более конкретно, показано, что противораковая активность обратного агониста LXR **SR9243** опосредована вмешательством в эффект Варбурга и липогенез в различных  
35 опухолевых клетках *in vitro* и в клетках опухоли толстой кишки SW620 у бестимусных мышей *in vivo* (см. Flaveny et al. Cancer Cell. 2015;28:42; Steffensen, Cancer Cell 2015;28:3).

Таким образом, модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут быть пригодны для лечения Варбург-зависимых типов рака.

Модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут противодействовать диабетогенному эффекту глюкокортикоидов, не ослабляя противовоспалительное действие глюкокортикоидов, и, следовательно, их можно использовать для предупреждения нежелательных побочных эффектов длительного лечения глюкокортикоидами таких заболеваний, как ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника и астма (Patel et al. *Endocrinology* 2017;158:1034).

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

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

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

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

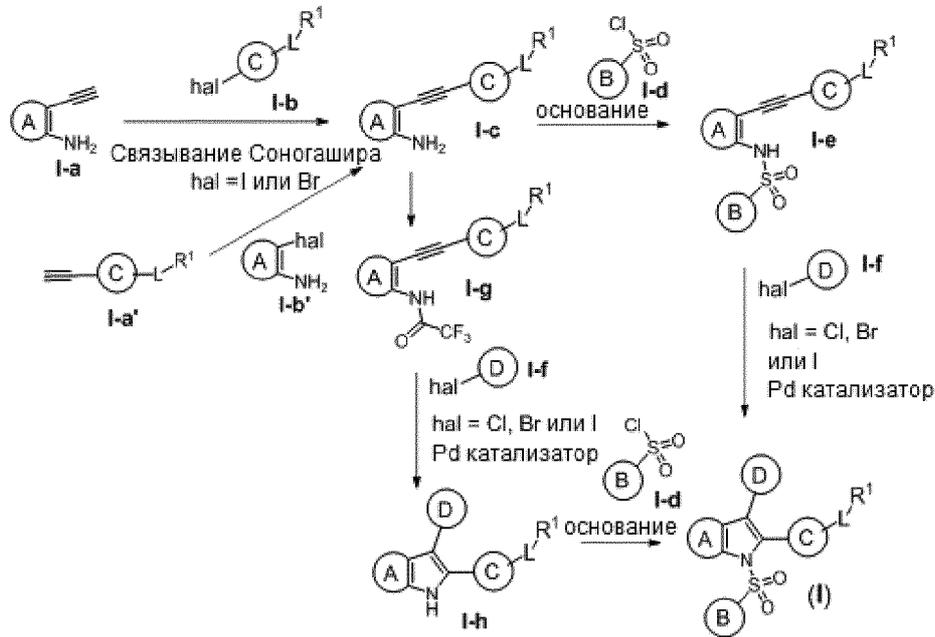
Модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут быть подходящими для лечения гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме (см. Liu & Vazizi в *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29:538).

## 20 Экспериментальный раздел

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены комбинированием способов, известных из уровня техники, включая способы, описанные ниже на схемах I–V.

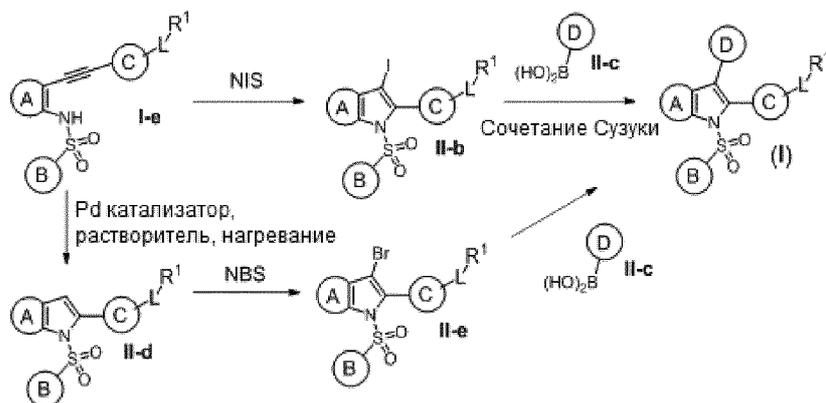
Синтетический путь, представленный на схеме I, начинается с получения алкинов I-c по реакции связывания Соногашира. Затем свободную аминогруппу I-c приводят во взаимодействие с сульфонилхлоридами I-d в присутствии соответствующего основания и соответствующего растворителя с получением алкинсульфонамидов I-e. Соединение I-e подвергают циклизации и одновременной реакции с ароматическими галогенидами I-f в присутствии соответствующего катализатора (например, Pd катализатора), соответствующего растворителя и при подходящей температуре с получением соединений согласно настоящему изобретению (I). Дальнейшие манипуляции с функциональными группами, находящимися в R<sup>1</sup>, с использованием стандартных способов, известных специалистам в данной области техники (например, гидролиз сложного эфира, образование амидной связи) могут приводить к получению дополнительных соединений согласно настоящему изобретению. Альтернативно, алкинамин I-c может быть превращен в алкинтрифторацетамид I-g, который также может быть подвергнут вышеуказанной циклизации и одновременной реакции с ароматическими

галогенидами I-f с получением промежуточных соединений I-h с незамещенным NH. Реакция с сульфонилхлоридами I-d в присутствии соответствующего основания и соответствующего растворителя также приводит к образованию соединений формулы (I).



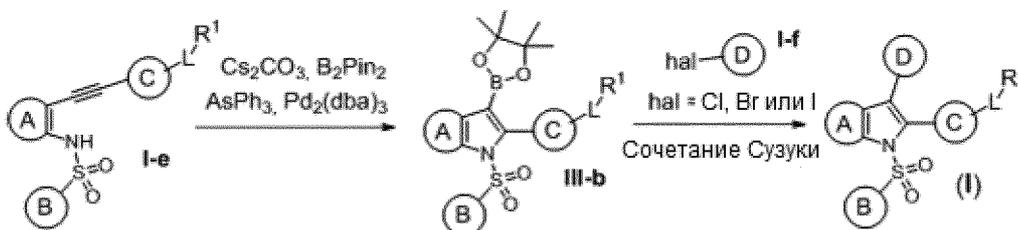
5 **Схема I:** Синтез соединений согласно настоящему изобретению.

Альтернатива способов, представленных на схеме I, показана на схеме II. Алкинсульфонамид I-e приводят во взаимодействие в присутствии NIS с получением йодированных промежуточных соединений II-b, которые могут быть реагентами для сочетания Сузуки для образования соединений (I). Альтернативно, циклизация алкинсульфонамида I-e в присутствии соответствующего катализатора (например, Pd катализаторов), соответствующего растворителя и при подходящей температуре, но без галогенидов I-f, приводит к образованию 3-незамещенных промежуточных соединений II-d. Реакции с NBS приводят к получению бромированных промежуточных соединений II-e, которые также являются реагентами для реакций сочетания Сузуки с образованием соединений формулы (I).



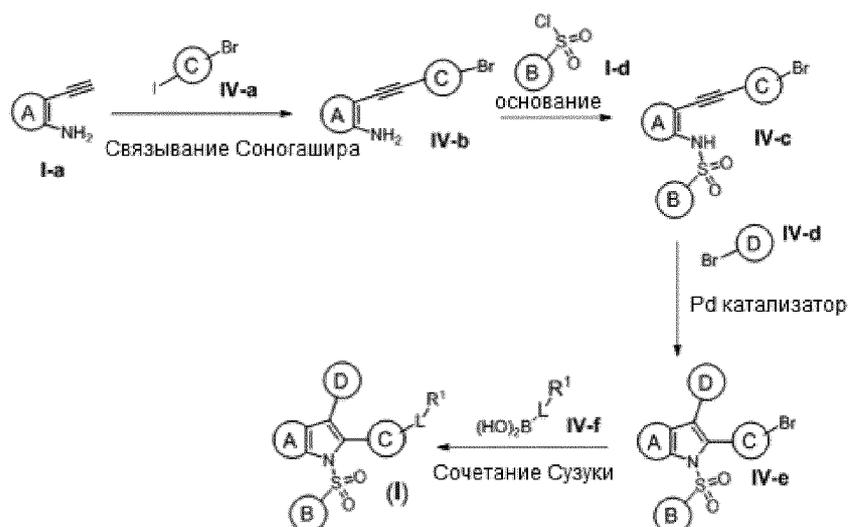
**Схема II:** Способ синтеза соединений согласно настоящему изобретению, с внедрением фрагмента D по реакции сочетания Сузуки.

Дополнительная альтернатива синтетического способа, изображенного на схемах I и II, представлена на схеме III. В присутствии  $B_2Pin_2$ , соответствующего катализатора (например, Pd катализаторов), соответствующего растворителя, добавок и при подходящей температуре промежуточные соединения I-e могут подвергаться циклизации и одновременному образованию 3-пинаколилбороновых сложных эфиров III-b. Они могут быть реагентами для реакций сочетания Сузуки с образованием соединений согласно настоящему изобретению формулы (I).



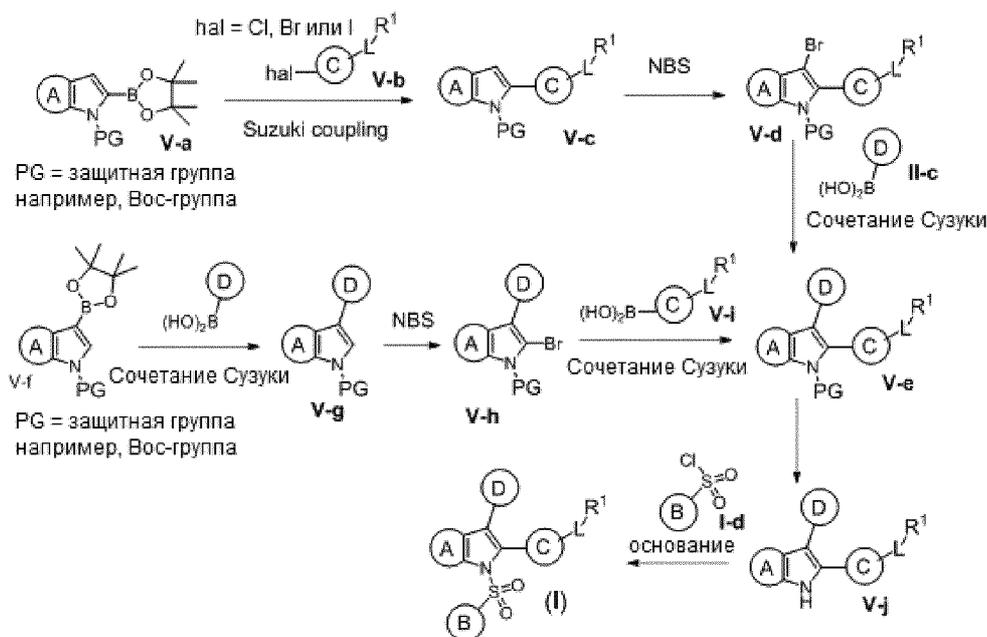
**Схема III:** Альтернативный способ синтеза соединений согласно настоящему изобретению, с внедрением фрагмента D по реакции сочетания Сузуки.

На схеме IV представлен способ синтеза с внедрением в соединения согласно настоящему изобретению фрагментов  $-L-R^1$ , изображенных с правой стороны, на поздней стадии. Связывание Соногашира соединения I-a с бром-йод-ароматическими соединениями IV-a приводит к образованию бромалкинаминов IV-b, которые могут быть превращены в сульфонамиды IV-c. Они могут подвергаться циклизации и одновременному взаимодействию с ароматическими бромидами IV-d в присутствии соответствующих катализаторов (например, Pd катализаторов), соответствующего растворителя и при подходящей температуре с образованием более сложных промежуточных соединений IV-e с бром-заместителем в кольце C. Наконец, промежуточные соединения IV-e можно использовать в качестве реагентов для сочетания Сузуки с получением соединений формулы (I).



**Схема IV:** Способ синтеза соединений согласно настоящему изобретению, с внедрением фрагмента  $-L-R^1$  по реакции сочетания Сузуки на последней стадии.

- 5 На схеме V обобщены способы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению, начиная с предварительно полученного бициклического ароматического соединения с аннелированным пирролом в центре. *N*-Защищенные 2-пинаколилбороновые сложные эфиры **V-a** можно подвергать сочетанию Сузуки с галогенидами **V-b** с получением промежуточных соединений **V-c**. После бромирования с помощью NBS получают 3-бромсодержащие промежуточные соединения **V-d**, которые
- 10 после второго сочетания Сузуки превращают в *N*-защищенные более сложные промежуточные соединения **V-e**. Если начинать с *N*-защищенных 3-пинаколилбороновых сложных эфиров **V-a**, то после первого сочетания Сузуки и последующего бромирования 2-положения с дальнейшим вторым сочетанием Сузуки также получают промежуточные
- 15 соединения **V-e**. После снятия защиты и взаимодействия свободного NH с сульфонилхлоридами **I-d** в присутствии соответствующего основания и растворителя получают соединения (I).



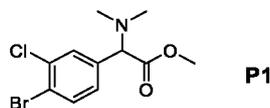
**Схема V:** Синтез соединений согласно настоящему изобретению, начиная с предварительно полученного соединения с ароматическим ядром.

## 5 Сокращения

	Ac	ацетил
	ACN	ацетонитрил
	AIBN	азобисизобутиронитрил
	водн.	водный
10	BINAP	(2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
	B <sub>2</sub> Pi <sub>n</sub> <sub>2</sub>	4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан
	Вос	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
	BPO	добензоилпероксид
	<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
15	Cy	циклогексил
	DAST	трифторид диэтиламиносеры
	dba	добензилиденацетон
	DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
	ДХМ	дихлорметан
20	ДЭА	диэтаноламин
	DEAD	диэтилазодикарбоксилат
	DIEA или DIPEA	диизопропилэтиламин
	DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
	ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформаид
25	dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EA	этилацетат

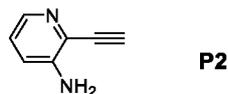
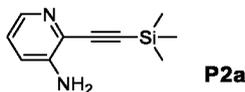
	EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
	FCC	колоночная флэш-хроматография на силикагеле
	ч	час(ы)
5	HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат
	HOBt	гидроксибензотриазол
	IBX	2-йодибензойная кислота
	LDA	диизопропиламид лития
	LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
10	NBS	N-бромсукцинимид
	NIS	N-йодсукцинимид
	Pin	пинаколато (OСMe <sub>2</sub> СMe <sub>2</sub> O)
	PE	петролейный эфир
	преп.	препаративный
15	насыщ.	насыщенный (водный)
	Sphos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
	TBAF	фторид тетра-n-бутиламмония
	ТЭА	триэтиламин
	ТФК	трифторуксусная кислота
20	АТФК	ангидрид трифторуксусной кислоты
	ТГФ	тетрагидрофуран
	ТСХ	тонкослойная хроматография
	Tr	Тритил
	Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
25	XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

### Подготовительный пример P1



### Метил-2-(4-бром-3-хлорфенил)-2-(диметиламино)ацетат (P1)

- 30 К раствору метил-2-амино-2-(4-бром-3-хлорфенил)ацетата (300 мг, 1,08 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли CH<sub>2</sub>O (37% мас. в H<sub>2</sub>O; 0,5 мл) и HCOOH (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (572 мг, 2,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли EA (150 мл) и промывали водой (15 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и
- 35 насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:4) с получением соединения **P1** в виде бесцветного маслянистого вещества.

**Подготовительный пример P2****Стадия 1: 2-((Триметилсилил)этинил)пиридин-3-амин (P2a)**

5

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (993 мг, 0,86 ммоль), CuI (164 мг, 0,86 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (225 мг, 0,86 ммоль) объединяли в круглодонной колбе, затем три раза дегазировали и снова N<sub>2</sub>. К полученной смеси добавляли ТЭА (43 мл), 2-бромпиридин-3-амин (1,49 г, 8,59 ммоль) и этинилтриметилсилан (2,43 мл, 18,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали ЕА (40 мл). Фильтрат концентрировали с получением соединения **P2a** в виде черного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10

**Стадия 2: 2-Этинилпиридин-3-амин (P2)**

15 К раствору соединения **P2a** (2,16 г, 8,59 ммоль) в ТГФ (26 мл) добавляли TBAF (26 мл, 1 М в ТГФ, 26 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, концентрировали и очищали с помощью FCC (ЕА/РЕ = 1:19 – 1:0) с получением соединения **P2** в виде белого твердого вещества.

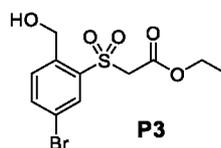
**20 Подготовительные примеры P2/1 – P2/9**

Следующие подготовительные примеры получали таким же образом, как описано для подготовительного примера P2, используя соответствующие строительные блоки.

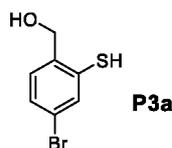
№	строительный блок	структура
<b>P2/1</b>		
<b>P2/2</b>		
<b>P2/3</b>		
<b>P2/4</b>		
<b>P2/5</b>		

№	строительный блок	структура
P2/6		
P2/7		
P2/8		
P2/9		

### Подготовительный пример P3



#### Стадия 1: (4-Бром-2-меркаптофенил)метанол (P3a)

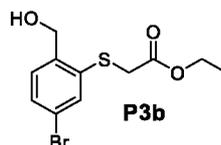


5

К раствору 4-бром-2-меркаптобензойной кислоты (1,5 г, 6,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли  $\text{NH}_3$  (13 мл, 1 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и гасили водой (30 мл), и разбавляли ЕА (20 мл). Органический слой отделяли, а водный слой промывали ЕА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученное желтое твердое вещество использовали на следующей

10

#### Стадия 2: Этил-2-((5-бром-2-(гидроксиметил)фенил)тио)ацетат (P3b)

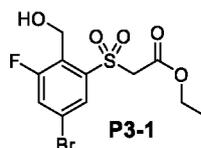


15 К смеси соединения **P3a** (436 мг, 2,0 ммоль) и этил-2-бромацетата (306 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,0 г, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA =

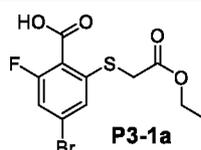
20 5:1) с получением соединения **P3b** в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: этил-2-((5-бром-2-(гидроксиметил)фенил)сульфонил)ацетат (P3)

К перемешанному раствору соединения **P3b** (290 мг, 1,0 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли *m*-CPBA (610 мг, 3,0 ммоль, 85%) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **P3** в виде белого твердого вещества.

Подготовительный пример P3-1

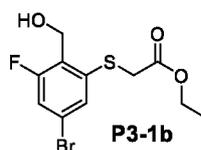
10

Стадия 1: 4-Бром-2-((2-этокси-2-оксоэтил)тио)-6-фторбензойная кислота (P3-1a)

15

К смеси 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (10,0 г, 42,4 ммоль) и этил-2-меркаптоацетата (5,10 г, 42,4 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (41,5 г, 127 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °С в течение ночи, разбавляли водой (1 л) и доводили до pH = 3 с помощью 2 М HCl, и экстрагировали EA (3 x 300 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 1:1) с получением соединения **P3-1a** в виде желтого маслянистого вещества.

20

Стадия 2: Этил-2-((5-бром-3-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)тио)ацетат (P3-1b)

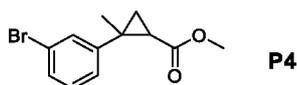
25

К раствору соединения **P3-1a** (4,10 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли  $\text{B}_2\text{H}_6$  (24,4 мл, 1 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи, гасили водой (100 мл) и экстрагировали EA (4 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **P3-1b** в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Этил-2-((5-бром-3-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)сульфонил)ацетат (P3-1)

К перемешанному раствору соединения **P3-1b** (1,00 г, 3,40 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °С добавляли *m*-CPBA (1,80 г, 10,2 ммоль, 85%) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **P3-1** в виде белого твердого вещества.

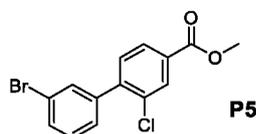
#### Подготовительный пример P4



#### 10 Метил-2-(3-бромфенил)-2-метилциклопропан-1-карбоксилат (P4)

К раствору соединения **P16** (1,00 г, 3,92 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли MeI (1,11 г, 7,84 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,35 г, 9,80 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 50 °С, охлаждали, разбавляли EA (100 мл) и промывали водой (3 x 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:6) с получением соединения **P4** в виде желтого маслянистого вещества.

#### Подготовительный пример P5



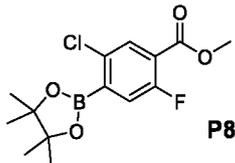
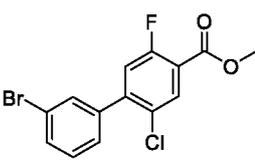
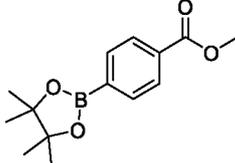
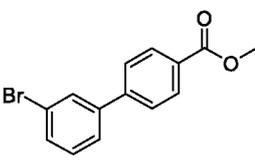
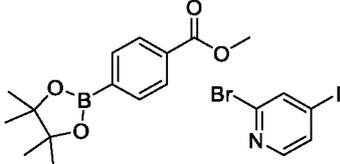
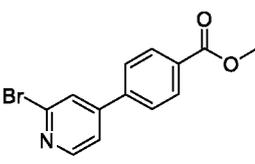
#### 20 Метил-3'-бром-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (P5)

К раствору метил-3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (47,7 г, 161 ммоль) в диоксане (300 мл) добавляли 1-бром-3-йодбензол (50,0 г, 177 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,7 г, 337 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,7 г, 10,1 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:50) с получением соединения **P5** в виде белого твердого вещества.

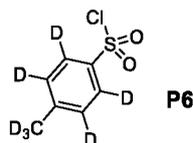
#### Подготовительные примеры P5/1 – P5/3

Следующие подготовительные примеры получали таким же образом, как описано для подготовительного примера P5, используя соответствующие строительные блоки.

№	строительный блок(и)	структура
---	----------------------	-----------

№	строительный блок(и)	структура
P5/1	 <b>P8</b>	
P5/2		
P5/3		

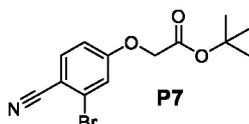
### Подготовительный пример P6



#### 4-(Метил-*d*3)бензолсульфонилхлорид-2,3,5,6-*d*4 (P6)

- 5 К раствору толуола-*d*8 (1,00 г, 10,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ClSO<sub>3</sub>H (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органический слой концентрировали с получением соединения **P6** в виде белого твердого вещества.

### 10 Подготовительный пример P7

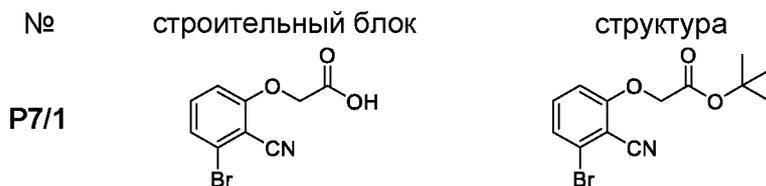


#### tert-Бутил-2-(3-бром-4-цианофенокси)ацетат (P7)

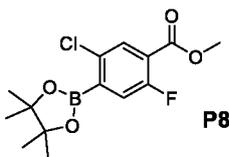
- 15 Смесь 2-(3-бром-4-цианофенокси)уксусной кислоты (200 мг, 0,78 ммоль), Вос<sub>2</sub>О (204 мг, 0,94 ммоль), DMAP (10 мг, 80 мкмоль) и пиридина (0,4 мл) в *tert*-BuOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 50:1) с получением соединения **P7** в виде желтого маслянистого вещества.

### Подготовительный пример P7/1

Следующий подготовительный пример получали таким же образом, как описано для подготовительного примера P7, используя соответствующий строительный блок.



### Подготовительный пример P8

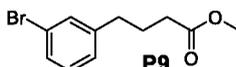


5

### Метил-5-хлор-2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (P8)

К раствору метил-4-бром-5-хлор-2-фторбензоата (2,66 г, 10,0 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли  $B_2Pin_2$  (2,79 г, 11,0 ммоль), KOAc (2,45 г, 25,0 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (260 мг) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи в атмосфере  $N_2$ , разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:40) с получением соединения **P8** в виде белого твердого вещества.

### Подготовительный пример P9

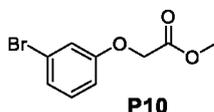


### Метил-4-(3-бромфенил)бутаноат (P9)

К раствору 4-(3-бромфенил)бутановой кислоты (500 мг, 2,06 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (569 мг, 4,11 ммоль) и  $CH_3I$  (438 мг, 3,09 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Нерастворимые соли отфильтровывали и промывали EA. Объединенный органический слой промывали водой (3 x 50 мл), насыщенным солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Растворители удаляли при пониженном давлении с получением соединения **P9** в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

25

### Подготовительный пример P10

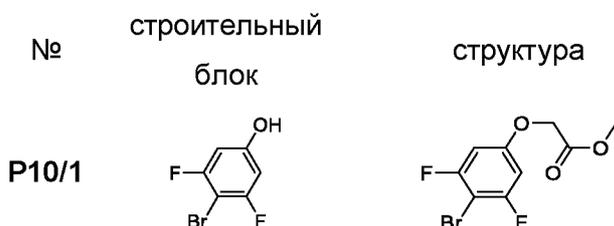


**Метил-2-(3-бромфенокси)ацетат (P10)**

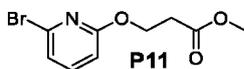
К раствору 3-бромфенола (1,72 г, 10,0 ммоль) и метилбромацетата (1,01 мл, 11,0 ммоль) в ACN (60 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (2,07 г, 15,0 ммоль) и перемешивали смесь при 50 °С в течение ночи. Нерастворимые соли отфильтровывали и промывали ACN, затем удаляли растворитель при пониженном давлении, а остаток растворяли в EA и последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения **P10** в виде бесцветного полутвердого вещества.

**10 Подготовительный пример P10/1**

Следующий пример получали таким же образом, как описано для подготовительного примера **P10**, используя соответствующие строительные блоки.

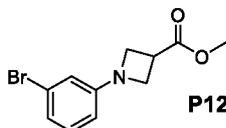
**Подготовительный пример P11**

15

**Метил-3-((6-бромпиридин-2-ил)окси)пропаноат (P11)**

К раствору 6-бромпиридин-2(1*H*)-она (800 мг, 4,59 ммоль) и  $PPh_3$  (2,39 г, 9,19 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) в атмосфере  $N_2$  добавляли DEAD (1,20 г, 6,89 ммоль) и метил-3-гидроксипропаноат (479 мг, 4,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили насыщенным раствором  $NH_4Cl$  (60 мл) и экстрагировали EA (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2 x 30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:4) с получением соединения **P11** в виде белого твердого вещества.

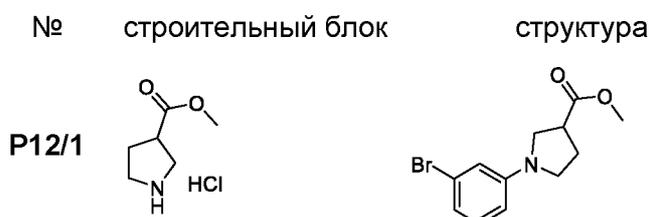
25

**Подготовительный пример P12****Метил-1-(3-бромфенил)азетидин-3-карбоксилат (P12)**

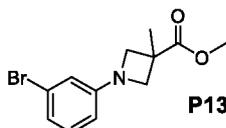
К раствору 1-бром-3-йодбензола (500 мг, 1,77 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли гидрохлорид метилазетидин-3-карбоксилата (295 мг, 1,94 моль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (35 мг, 40 мкмоль), XPhos (17 мг, 40 мкмоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (375 мг, 3,53 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (PE:EA = 2:1) с получением соединения **P12** в виде желтого маслянистого вещества.

#### Подготовительный пример P12/1

Следующий подготовительный пример получали таким же образом, как описано для подготовительного примера **P12**, используя соответствующий строительный блок.



#### Подготовительный пример P13



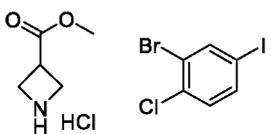
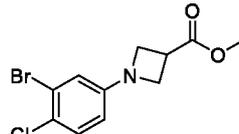
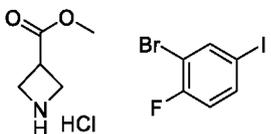
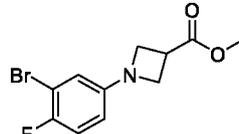
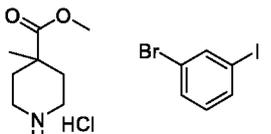
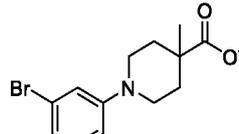
#### Метил-1-(3-бромфенил)-3-метилазетидин-3-карбоксилат (P13)

К раствору 1-бром-3-йодбензола (500 мг, 1,77 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли гидрохлорид метил-3-метилазетидин-3-карбоксилата (293 мг, 1,77 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (32 мг, 35 мкмоль), Xantphos (20 мг, 35 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,35 г, 3,54 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EA (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:5) с получением соединения **P13** в виде желтого маслянистого вещества.

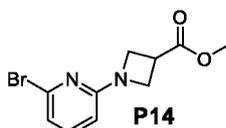
#### Подготовительные примеры P13/1 – P13/4

Следующие подготовительные примеры получали таким же образом, как описано для подготовительного примера **P13**, используя соответствующие строительные блоки.



№	строительные блоки	структура
P13/2		
P13/3		
P13/4		

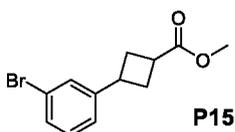
### Подготовительный пример P14



### Метил-1-(6-бромпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксилат (P14)

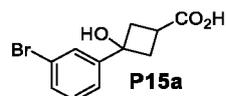
- 5 К раствору 2,6-дибромпиридина (500 мг, 2,11 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрохлорид метилазетидин-3-карбоксилата (384 мг, 2,53 ммоль) и  $K_2CO_3$  (729 мг, 5,28 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровывали нерастворимые соли и промывали ЕА. Объединенные органические растворители промывали водой (3 x 50 мл), насыщенным
- 10 солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (РЕ:ЕА = 4:1) с получением соединения **P14** в виде желтого маслянистого вещества.

### Подготовительный пример P15



15

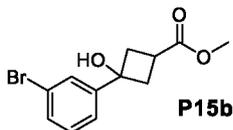
### Стадия 1: 3-(3-бромфенил)-3-гидроксициклобутан-1-карбоновая кислота (P15a)



- К раствору 1-бром-3-йодбензола (2,82 г, 10,0 ммоль) и 3-оксоциклобутан-1-карбоновой кислоты (1,14 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °С добавляли *n*-BuLi (8 мл, 20 ммоль, 2,5 М в ТГФ) и перемешивали смесь при -78 °С в течение 4 часов, гасили  $NH_4Cl$  (50 мл),
- 20 нейтрализовали 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали ЕА (3 x). Объединенный

органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:1) с получением соединения **P15a** в виде бесцветного маслянистого вещества.

Стадия 2: Метил-3-(3-бромфенил)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксилат (**P15b**)



5

К раствору соединения **P15a** (1,35 г, 5,00 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,38 г, 10,0 ммоль) и  $\text{CH}_3\text{I}$  (710 мг, 5,00 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (200 мл) и экстрагировали полученную смесь EA. Объединенные EA экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью FCC (EA:PE = 1:10) с получением соединения **P15b** в виде бесцветного маслянистого вещества.

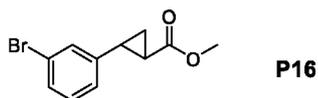
10

Стадия 3: Метил-3-(3-бромфенил)циклобутан-1-карбоксилат (**P15**)

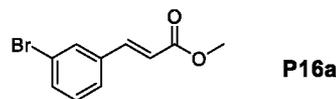
К раствору соединения **P15b** (1,10 г, 3,90 ммоль) в ТФК (20 мл) при 0 °C добавляли триэтилсилан (680 мг, 5,85 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов. К полученной смеси добавляли воду (200 мл) и экстрагировали смесь EA. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью FCC (EA:PE = 1:10) с получением соединения **P15** в виде бесцветного маслянистого вещества.

15

20 Подготовительный пример P16



Стадия 1: Метил-(E)-3-(3-бромфенил)акрилат (**P16a**)



(E)-3-(3-бромфенил)акриловую кислоту (3,00 г, 13,2 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл), добавляли MeI (3,75 г, 26,4 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,74 г, 19,8 ммоль) were added и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Отфильтровывали нерастворимые соли и промывали EA, затем промывали растворитель водой (3 x 50 мл), насыщенным солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения **P16a** в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

25

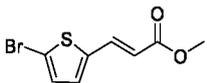
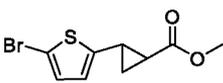
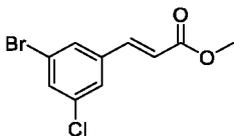
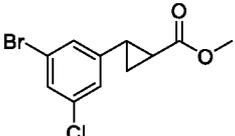
30

Стадия 2: рац-Метил-(1R,2R)-2-(3-бромфенил)циклопропан-1-карбоксилат (**P16**)

В атмосфере аргона сначала загружали NaN (60%, 680 мг, 17,0 ммоль) в ДМСО (30 мл) и одной порцией добавляли йодид триметилсульфония (3,74 г, 17,0 ммоль) при комнатной температуре. После прекращения выделения газа медленно, по каплям добавляли соединение **P16a** (3,15 г, 13,1 ммоль), растворенное в ДМСО (10 мл). После перемешивания в течение ночи при 50 °С полученную смесь разделяли между EA и водой. Водный слой экстрагировали EA. Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:20) с получением соединения **P16** в виде бесцветного маслянистого вещества.

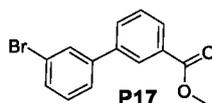
#### 10 Подготовительные примеры P16/1 – P16/2

Следующие подготовительные примеры получали таким же образом, как описано для подготовительного примера **P16**, используя соответствующие строительные блоки.

№	строительный блок	структура	химическое название
P16/1			<i>рац</i> -метил-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-(5-бромтиофен-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат
P16/2			<i>рац</i> -метил-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-(3-бром-5-хлорфенил)циклопропан-1-карбоксилат

#### Подготовительный пример P17

15

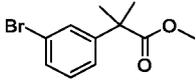
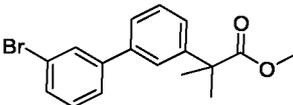
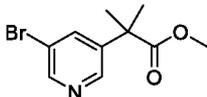
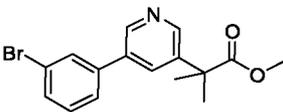
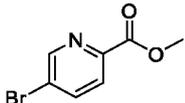
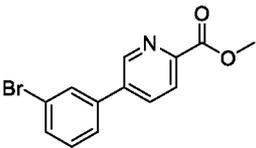
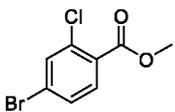
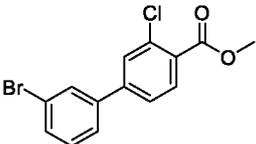


#### Метил-3'-бром-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат (P17)

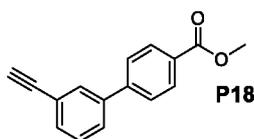
К раствору (3-бромфенил)бороновой кислоты (1,50 г, 7,47 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли метил-3-бромбензоат (1,93 г, 8,96 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (173 мг, 0,15 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,58 г, 14,9 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC с получением соединения **P17** в виде желтого маслянистого вещества.

25 Следующие примеры получали таким же образом, как описано для подготовительного примера **P17**, используя соответствующие строительные блоки.

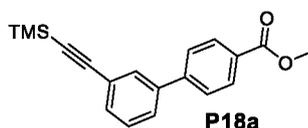
#### Подготовительные примеры P17/1 – P17/4

№	строительный блок	структура
P17/1		
P17/2		
P17/3		
P17/4		

### Подготовительный пример P18



стадия 1: Метил-3'-((триметилсилил)этинил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (P18a)



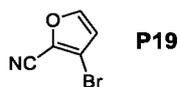
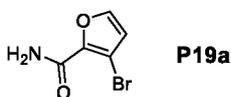
5

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,98 г, 1,72 ммоль), CuI (327 мг, 1,72 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (450 мг, 1,72 ммоль) объединяли в круглодонной колбе и три раза дегазировали и наполняли колбу N<sub>2</sub>. Добавляли ТЭА (86 мл), метил-3'-бром-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (P5/2, 5,00 г, 17,2 ммоль) и этинилтриметилсилан (4,86 мл, 36,1 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 6 часов. После фильтрования через кизельгур концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением соединения P18a в виде черного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Метил-3'-этинил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (P18)

К раствору соединения P18a (6,21 г, 17,2 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли TBAF (25 мл, 1 М в ТГФ) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. После концентрирования при пониженном давлении очищали остаток с помощью FCC (EA:PE = 1:20) с получением соединения P18 в виде белого твердого вещества.

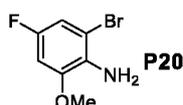
15

**Подготовительный пример P19****Стадия 1: 3-бромфуран-2-карбоксамид (P19a)**

- 5 К раствору 3-бромфуран-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 5,24 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (2,98 г, 7,85 ммоль) и DIPEA (1,69 г, 13,1 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли NH<sub>4</sub>Cl (333 мг, 6,29 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали смесь EA (3 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- 10 концентрировали и очищали с помощью FCC с получением соединения **P19a** в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 2: 3-бромфуран-2-карбонитрил (P19)**

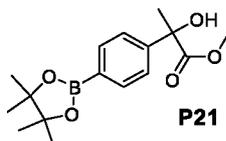
- 15 К раствору соединения **19a** (906 мг, 4,77 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли АТФК (2,50 г, 11,9 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:20) с получением соединения **P19** в виде белого твердого вещества.

**Подготовительный пример P20**

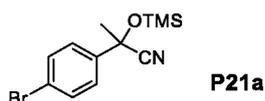
20

**2-Бром-4-фтор-6-метоксианилин (P20)**

- NBS (12,4 г, 69,4 ммоль) добавляли к раствору 4-фтор-2-метоксианилина (8,90 г, 63,1 ммоль) в сухом ДХМ (217 мл) при -78 °С и перемешивали смесь при -78 °С в течение 2 часов, затем оставляли нагреваться до 0 °С и перемешивали в течение 2 часов.
- 25 Растворитель удаляли в вакууме, а полученный остаток очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:10) с получением соединения **P20** в виде желтого маслянистого вещества.

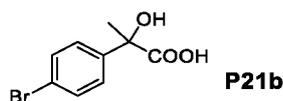
**Подготовительный пример P21**

- 30 **Стадия 1: 2-(4-Бромфенил)-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрил (P21a)**



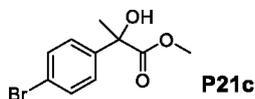
Триметилсилилцианид (4,96 г, 50,0 ммоль) и йодид цинка (50 мг) добавляли к 1-(4-бромфенил)этан-1-ону (5,00 г, 50,0 ммоль) в ДХМ (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Смесь промывали водой (2  
5 х 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения **P21a**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия 2: 2-(4-Бромфенил)-2-гидроксипропановая кислота (**P21b**)



10 К раствору соединения **P21a** (12,2 г, 40,9 ммоль) в AcOH (50 мл) добавляли конц. HCl (50 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали смесь EA (3 х 200 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения **P21b** в виде желтого  
15 маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия 3: Метил-2-(4-бромфенил)-2-гидроксипропаноат (**P21c**)



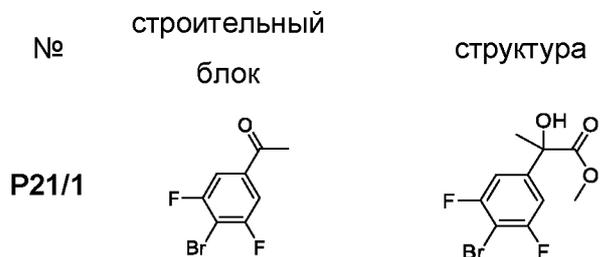
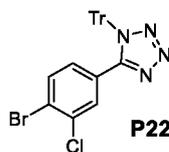
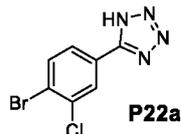
К раствору соединения **P21b** (6,50 г, 26,5 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
20 (3 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Удаляли растворитель при пониженном давлении, растворяли в EA (300 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (30 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:2) с получением соединения **P21c** в виде бесцветного маслянистого вещества.

25 Стадия 4: Метил-2-гидрокси-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат (**P21**)

К раствору соединения **P21c** (200 мг, 0,77 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (209 мг, 0,93 ммоль), KOAc (151 мг, 1,54 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (56 мг, 0,08 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до  
30 комнатной температуры смесь фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:1) с получением соединения **P21** в виде белого твердого вещества.

**Подготовительный пример P21/1**

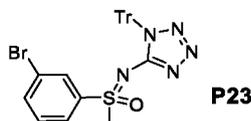
Следующий пример получали таким же образом, как описано для подготовительного примера P21, используя соответствующий строительный блок.

5 **Подготовительный пример P22** (смесь 1- и 2-триметильных изомеров)**Стадия 1: 5-(4-Бром-3-хлорфенил)-1H-тетразол (P22a)**

10 К раствору 4-бром-3-хлорбензонитрила (500 мг, 2,33 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (1,50 г, 23,3 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (1,20 г, 23,3 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Затем добавляли ДХМ (100 мл) и промывали смесь насыщенным солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:3) с получением соединения P22a в виде белого твердого вещества.

15 **Стадия 2: 5-(4-Бром-3-хлорфенил)-1-триметил-1H-тетразол (P22), (смесь 1- и 2-триметильных изомеров)**

20 К раствору соединения P22a (350 мг, 1,36 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли трифенилметилхлорид (556 мг, 2,00 ммоль) и ТЭА (202 мг, 2,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем добавляли ДХМ (50 мл) и промывали смесь насыщенным солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:7) с получением соединения P22 в виде белого твердого вещества.

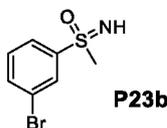
**Подготовительный пример P23** (смесь 1- и 2-триметильных изомеров)

Стадия 1: *N*-((3-Бромфенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфаниден)-2,2,2-трифторацетамид (P23a)



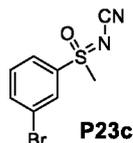
5 К раствору 1-бром-3-(метилсульфинил)бензола (950 мг, 4,38 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли MgO (697 мг, 17,4 ммоль), 2,2,2-трифторацетамид (742 мг, 6,57 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (100 мг) и (диацетокси)йодбензол (2,82 г, 8,76 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи и фильтровали через слой целита. Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт с помощью FCC (PE:EA = 1:2) с получением соединения **P23a** в виде белого твердого вещества.

10 Стадия 2: (3-Бромфенил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон (P23b)



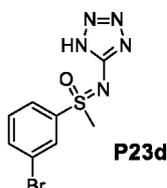
15 К перемешанному раствору соединения **P23a** (680 мг, 2,07 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (713 мг, 5,17 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения **P23b** в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: *N*-((3-Бромфенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфаниден)цианамид (P23c)



20 К раствору соединения **P23b** (430 мг, 1,86 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли бромциан (235 мг, 2,24 ммоль) и ТЭА (376 мг, 3,72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли водой и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения **P23c** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: ((1*H*-Тетразол-5-ил)имино)(3-бромфенил)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон (P23d)

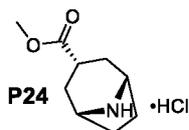


К перемешанному раствору соединения **P23c** (420 мг, 1,63 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли  $\text{NaN}_3$  (1,06 г, 16,3 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (864 мг, 16,3 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали до 100 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и экстрагировали смесь EA (3 x 20 мл). Объединенный органический  
5 слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (PE:EA = 1:1) с получением соединения **P23d** в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: (3-бромфенил)(метил)((1-тримил-1H-тетразол-5-ил)имино)- $\lambda^6$ -сульфанон (**P23**)  
(смесь 1- и 2- тримильных изомеров)

К перемешанному раствору соединения **P23d** (350 мг, 1,16 ммоль) в ДХМ (20 мл)  
10 добавляли тримилхлорид (388 мг, 1,39 ммоль) и ТЭА (0,3 мл, 2,3 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:3) с получением соединения **P23** в виде белого  
15 твердого вещества.

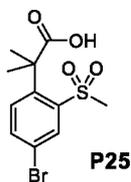
#### Подготовительный пример P24



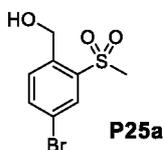
rel-Метил-(1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата гидрохлорид (**P24**)

20 *rel*-(1R,3r,5S)-8-(*mpem*-Бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту (500 мг, 1,96 ммоль) растворяли в HCl в MeOH (20 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения **P24** в виде белого твердого вещества.

#### 25 Подготовительный пример P25

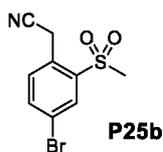


Стадия 1: (4-Бром-2-(метилсульфонил)фенил)метанол (**P25a**)



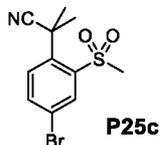
К раствору метил-4-бром-2-(метилсульфонил)бензоата (3,00 г, 10,2 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно добавляли LiBH<sub>4</sub> (4,00 г, 100 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Медленно добавляли воду (40 мл) при охлаждении на ледяной бане и экстрагировали смесь EA (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **P25a** в виде бледно-желтого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 2-(4-Бром-2-(метилсульфонил)фенил)ацетонитрил (**P25b**)



К раствору бромциана (712 мг, 6,70 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (1,76 г, 6,70 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли раствор соединения **P25a** (1,50 г, 5,60 ммоль) в ДХМ (50 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 часа, затем добавляли DBU (1,10 г, 6,70 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0~15 °С еще 16 часов. Концентрировали растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (PE:EA = 4:1) с получением соединения **P25b** в виде желтого твердого вещества.

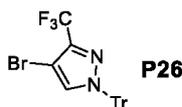
Стадия 3: 2-(4-Бром-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метилпропаннитрил (**P25c**)



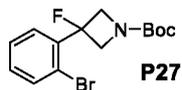
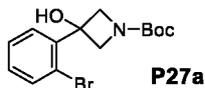
К раствору соединения **P25b** (200 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутоксид калия (502 мг, 4,40 ммоль) и йодметан (624 мг, 4,40 ммоль) при -78 °С. Смесь нагревали до -20 °С и перемешивали в течение ночи, разбавляли водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали EA (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 100:8) с получением соединения **P25c** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 2-(4-Бром-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метилпропановая кислота (**P25**)

К раствору соединения **P25c** (850 мг, 2,80 ммоль) в EtOH (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли KOH (1,20 г, 22,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 дней. pH доводили до примерно 5, добавляя 1 н. водный раствор HCl, и экстрагировали смесь ДХМ/MeOH (10/1, 3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **P25** в виде желтого твердого вещества.

**Подготовительный пример P26****4-Бром-3-(трифторметил)-1-тритил-1H-пиразол (P26)**

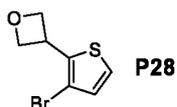
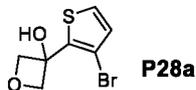
К перемешанному раствору 4-бром-5-(трифторметил)-1H-пиразола (428 мг, 2,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (606 мг, 6,00 ммоль) и (хлорметантриил)трибензол (1,11 г, 4,00 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Затем удаляли растворитель и добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл), и экстрагировали смесь ЕА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA =5:1) с получением соединения **P26** в виде белого твердого вещества.

**Подготовительный пример P27****Стадия 1: трет-Бутил-3-(2-бромфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (P27a)**

К раствору 1-бром-2-йодбензола (8,43 г, 30,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С медленно добавляли *i*-PrMgBr в ТГФ (0,90 М, 33 мл, 30,0 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов к полученной смеси по каплям добавляли раствор *tert*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (3,20 г, 19,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ЕА. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:ДХМ = 2:1) с получением соединения **P27a** в виде белого твердого вещества.

**Стадия 2: трет-Бутил-3-(2-бромфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат (P27)**

К перемешанному раствору соединения **P27a** (4,30 г, 13,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °С медленно добавляли DAST (4,20 г, 26,2 ммоль). После перемешивания в течение 4 часов смесь выливали в воду и экстрагировали ЕА. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:ДХМ = 3:1) с получением соединения **P27** в виде бесцветного маслянистого вещества.

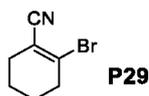
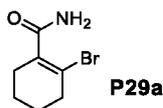
**Подготовительный пример P28****Стадия 1: 3-(3-бромтиофен-2-ил)оксетан-3-ол (P28a)**

- 5 К суспензии 3-бромтиофена (13,0 г, 80,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли LDA (48,0 мл, 2,0 М в ТГФ, 96,0 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> при –60 °С. Смесь перемешивали при –60 °С в течение 45 минут. Затем добавляли оксетан-3-он (8,70 г, 121 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 30 минут при –60 °С. Медленно добавляли воду и экстрагировали смесь EA (3 х). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 10:1 – 5:1) с получением соединения **P28a** в виде коричневого маслянистого вещества.
- 10

**Стадия 2: 3-(3-бромтиофен-2-ил)оксетан (P28)**

- К смеси соединения **P28a** (17,0 г, 72,6 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (18,5 мл, 146 ммоль) при 0 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Затем добавляли триэтилсилан (35,0 мл, 220 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 минут. Добавляли дополнительное количество триэтилсилана (35,0 мл, 220 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 минут. Добавляли третью порцию триэтилсилана (35,0 мл, 220 ммоль) и продолжали перемешивание при 0 °С в течение 30 минут. Полученную смесь добавляли к водному раствору NaOH (10%, 200 г) при охлаждении на ледяной бане и экстрагировали EA (3 х). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE/ДХМ = 10:1 – 3:1) с получением соединения **P28** в виде желтого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ: 7,23 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,08-5,04 (м, 2H), 4,80-4,77 (м, 2H), 4,67-4,59 (м, 1H).
- 15
- 20

25

**Подготовительный пример P29****Стадия 1: 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбоксамид (P29a)**

- 30 К раствору 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты (1,20 г, 5,88 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли NATU (3,35 г, 8,82 ммоль), DIPEA (2,16 г, 16,7 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (3,20 г, 58,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов,

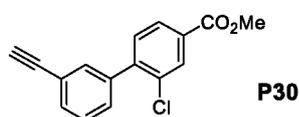
фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 1:1) с получением соединения **P29a** в виде бесцветного маслянистого вещества.

Стадия 2: 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбонитрил (**P29**)

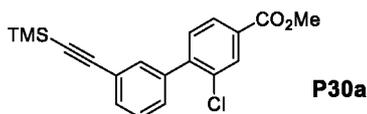
5 К раствору соединения **P29a** (510 мг, 2,51 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли АТФК (1,05 г, 5,02 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 2:1) с получением соединения **P29** в виде белого твердого вещества.

10

Подготовительный пример P30



Стадия 1: Метил-2-хлор-3'-((триметилсилил)этинил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**P30a**)

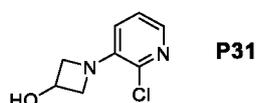


15 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (553 мг, 0,48 ммоль), CuI (93 мг, 0,48 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (126 мг, 0,48 ммоль) объединяли в круглодонной колбе, затем три раза дегазировали и наполняли N<sub>2</sub>. К полученной смеси добавляли ТЭА (45 мл), соединение **P5** (2,00 г, 6,10 ммоль), этинилтриметилсилан (786 мг, 10,2 ммоль) и затем перемешивали смесь при 60 °С в течение 6 часов, охлаждали, фильтровали через кизельгур и промывали EA (40 мл).  
20 Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 20:1) с получением соединения **P30a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Метил-2-хлор-3'-этинил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**P30**)

25 К раствору соединения **P30a** (2,05 г, 5,89 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (778 мг, 7,07 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **P30** в виде желтого твердого вещества.

Подготовительный пример P31



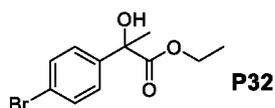
30

1-(2-Хлорпиридин-3-ил)азетидин-3-ол (**P31**)

К раствору 2-хлор-3-йодпиридина (1,20 г, 5,00 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли гидрохлорид азетидин-3-ола (1,09 г, 10,0 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,52 г, 20,0 ммоль), BINAP (311 мг, 0,50 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (200 мг) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 110 °С в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:3) с получением соединения **P31** в виде желтого твердого вещества.

### Подготовительный пример P32

10



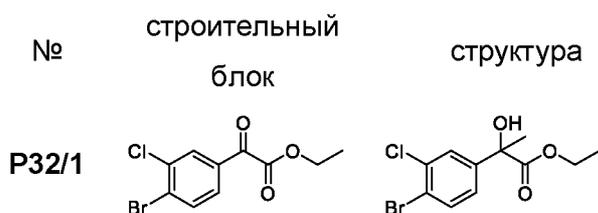
### Этил-2-(4-бромфенил)-2-гидроксипропаноат (P32)

15

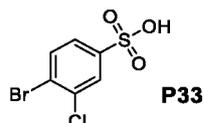
К раствору этил-2-(4-бромфенил)-2-оксоацетата (512 мг, 2,00 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли MeMgBr (2 мл, 1 М в ТГФ) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **P32** в виде белого твердого вещества.

### Подготовительный пример P32/1

20 Следующий подготовительный пример получали таким же образом, как описано для подготовительного примера **P32**, используя соответствующий строительный блок.

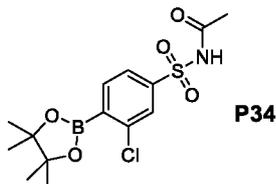
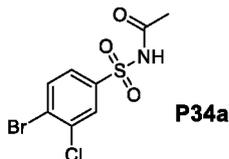


### Подготовительный пример P33



### 25 4-Бром-3-хлорбензолсульфоновая кислота (P31)

Раствор 4-бром-3-хлорбензолсульфонилхлорида (576 мг, 2,00 ммоль) в H<sub>2</sub>O (30 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов и концентрировали с получением соединения **P33** в виде белого твердого вещества.

**Подготовительный пример P34****Стадия 1: N-((4-Бром-3-хлорфенил)сульфонил)ацетамид (P34a)**

5

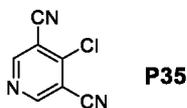
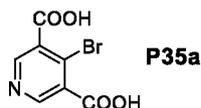
4-Бром-3-хлорбензолсульфонамид (1,5 г, 5,5 ммоль) растворяли в пиридине (5 мл). Затем добавляли DMAP (22 мг, 0,18 ммоль) и Ac<sub>2</sub>O (1,1 мл, 12 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре, разбавляли EA и промывали водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (3 x) и водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Полученное маслянистое вещество растирали с PE и собирали осадок фильтрованием с получением соединения **P34a** в виде белого твердого вещества.

10

**Стадия 2: N-((3-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)ацетамид (P34)**

К раствору соединения **P34a** (310 мг, 1,00 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (381 мг, 1,50 ммоль), KOAc (276 мг, 2,00 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (120 мг). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 90 °C в течение 8 часов, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **P34** в виде желтого твердого вещества.

15

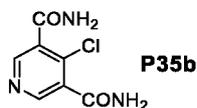
**Подготовительный пример P35****Стадия 1: 4-бромпиридин-3,5-дикарбоновая кислота (P35a)**

25

К раствору 4-бром-3,5-диметилпиридина (1,24 г, 6,72 ммоль) в воде (15 мл) добавляли KMnO<sub>4</sub> (1,59 г, 10,1 ммоль) и перемешивали смесь при 100 °C в течение 1 часа. Затем добавляли дополнительное количество KMnO<sub>4</sub> (1,59 г, 10,1 ммоль) в воде (15 мл) и продолжали перемешивание при 100 °C в течение 2 часов. Затем смесь фильтровали и концентрировали растворитель до объема примерно 5 мл, доводили до pH = 2 с помощью

конц. HCl и концентрировали с получением соединения **P35a** в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 4-Хлорпиридин-3,5-дикарбоксамид (**P35b**)



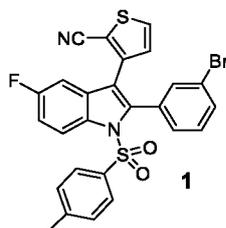
5 К раствору соединения **P35a** (1,30 г, 5,30 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли  $\text{SOCl}_2$  (1,5 мл) и ДМФА (3 капли). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 2 часов, концентрировали и снова растворяли в диоксане (5 мл). К раствору по каплям добавляли  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (20 мл) при 0 °С и затем концентрировали с получением соединения **P35b** в виде желтого твердого вещества.

10 Стадия 3: 4-Хлорпиридин-3,5-дикарбонитрил (**P35**)

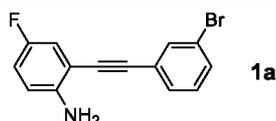
К раствору соединения **P35b** (188 мг, 0,94 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли  $\text{POCl}_3$  (1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **P35** в виде белого твердого вещества.

Общие примечания: Обозначение «С» перед номером примера означает, что указанный пример является сравнительным примером, а «Р» перед номером примера означает, что указанный пример содержит защитную группу. Такие примеры не входят в объем формулы изобретения.

Пример 1



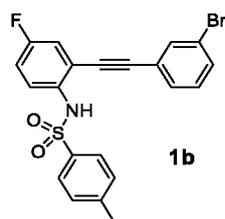
Стадия 1: 2-((3-бромфенил)этинил)-4-фторанилин (**1a**)



25 К раствору 1-бром-3-йодбензола (5,00 г, 17,7 ммоль) в  $\text{Et}_3\text{N}$  (50 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,22 г, 1,06 ммоль),  $\text{CuI}$  (269 мг, 1,41 ммоль),  $\text{PPh}_3$  (278 мг, 1,06 ммоль) и 2-этинил-4-фторанилин (2,86 г, 21,2 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере  $\text{N}_2$  в

течение 4 часов, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 8:1) с получением соединения **1a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: *N*-(2-((3-бромфенил)этинил)-4-фторфенил)-4-метилбензолсульфонамид (**1b**)



- 5 К раствору соединения **1a** (3,50 г, 12,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли пиридин (3,5 мл), 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (4,58 г, 24,1 ммоль) и DMAP (350 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) и последовательно промывали 2 н. HCl (3 x 30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **1b** в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 3-(2-(3-бромфенил)-5-фтор-1-тозил-1*H*-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (**1**)

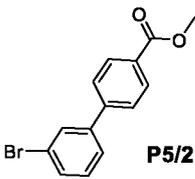
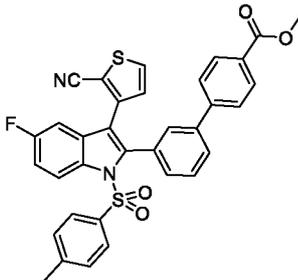
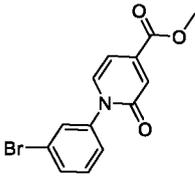
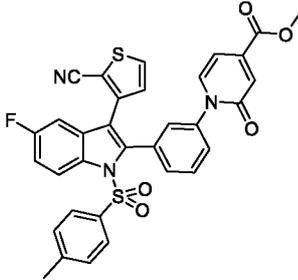
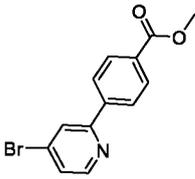
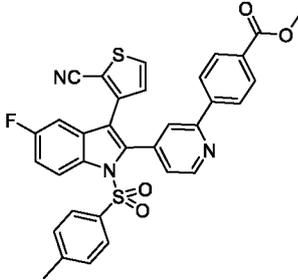
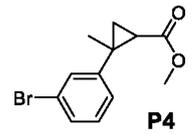
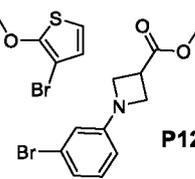
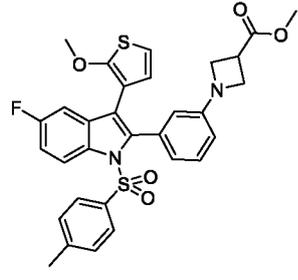
- 15 К раствору соединения **1b** (4,20 г, 9,48 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (60 мл) добавляли 3-бромтиофен-2-карбонитрил (3,67 г, 14,2 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,62 г, 10,0 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,09 г, 0,95 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов, охлаждали, выливали в EA (400 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:3) с получением соединения **1** в виде белого твердого вещества.

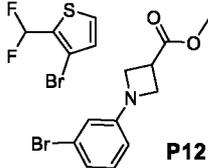
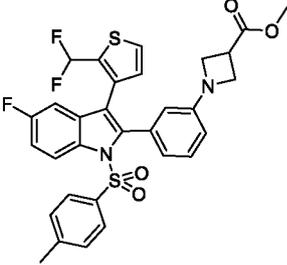
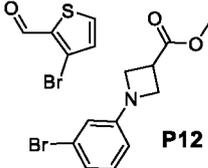
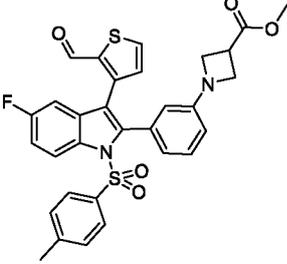
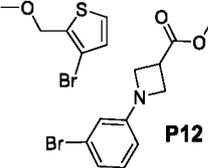
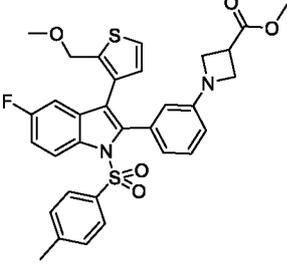
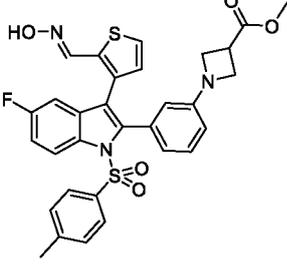
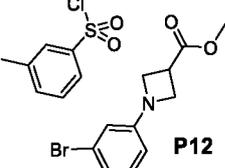
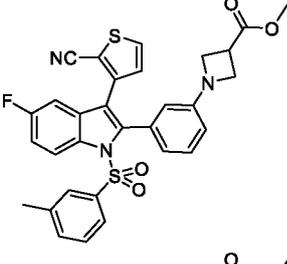
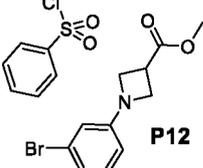
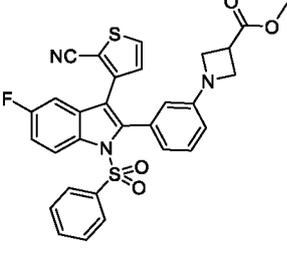
20

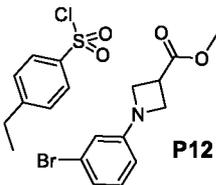
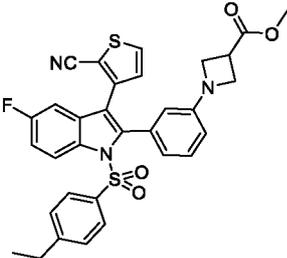
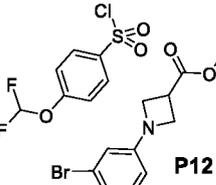
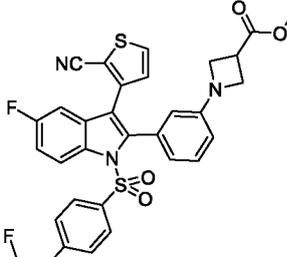
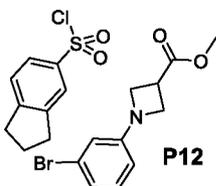
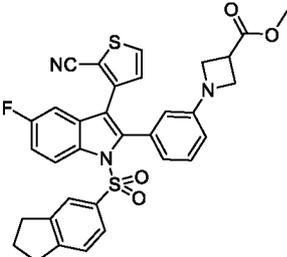
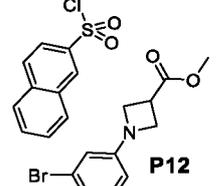
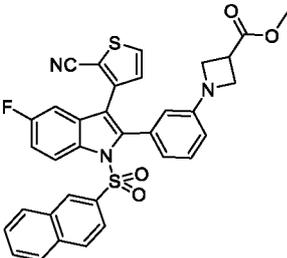
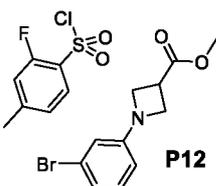
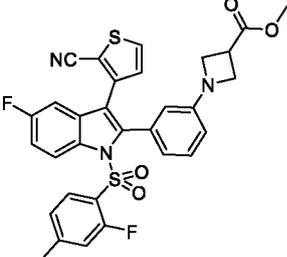
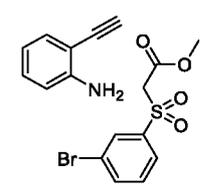
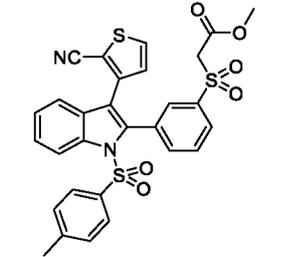
Примеры 1/1 – 1/149

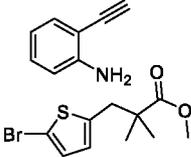
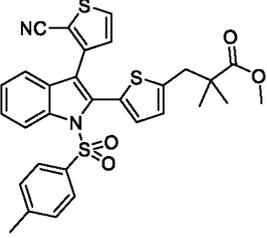
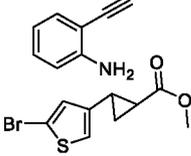
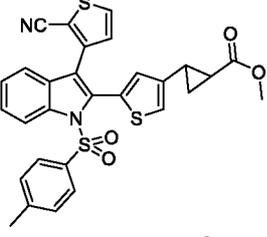
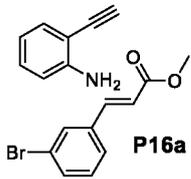
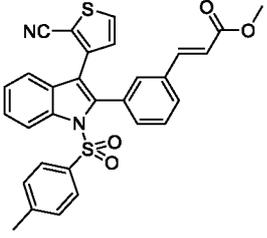
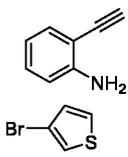
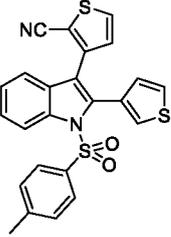
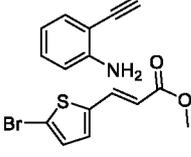
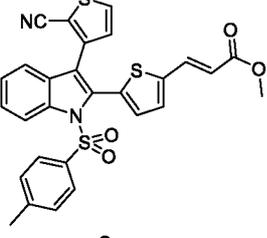
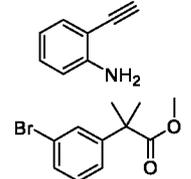
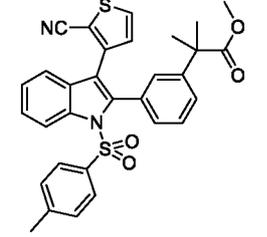
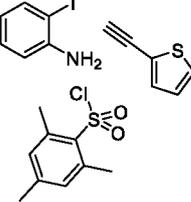
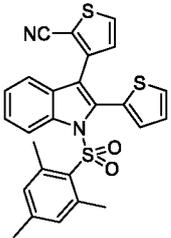
Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 1, используя соответствующие строительные блоки.

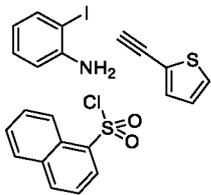
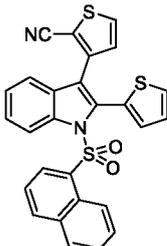
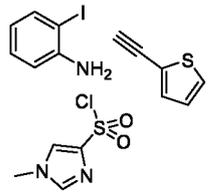
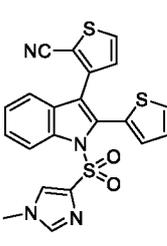
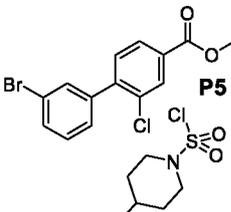
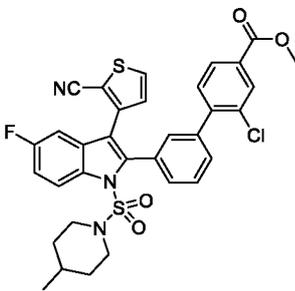
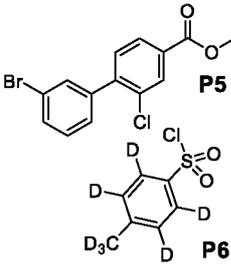
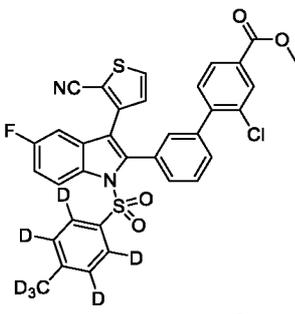
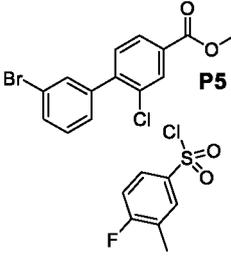
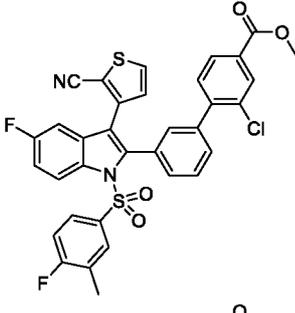
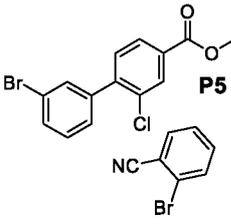
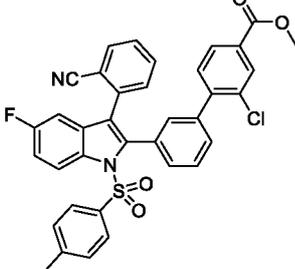
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/1			

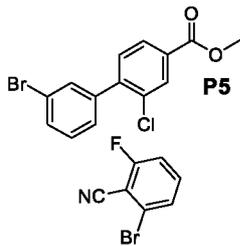
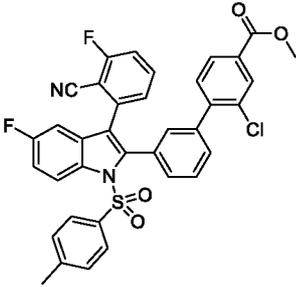
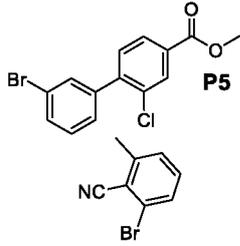
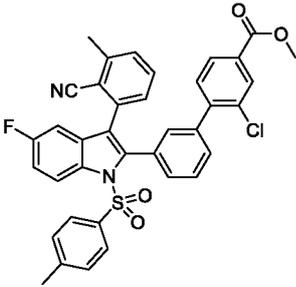
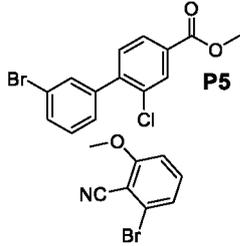
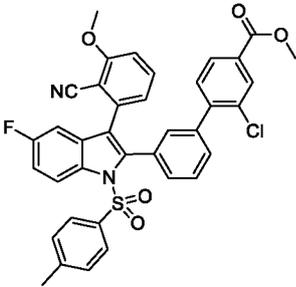
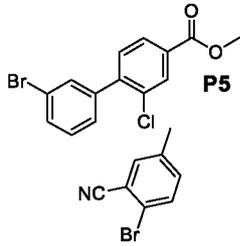
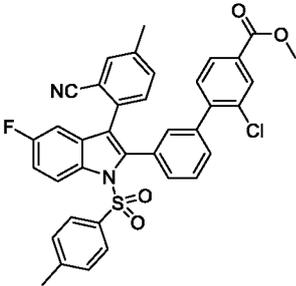
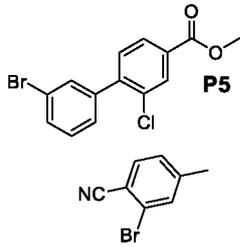
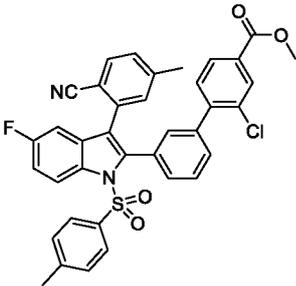
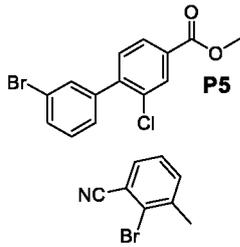
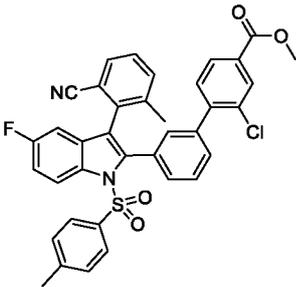
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/2	 <b>P5/2</b>		
1/3	 <b>P5/3</b>		
1/4	 <b>P5/4</b>		
1/5	 <b>P4</b>	 первый элюированный изомер, время удерживания 1,87 мин.	Выделение обоих изомеров при следующих условиях: Прибор: SFC-80 (Thar, Waters) Колонка: OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) Температура колонки: 35 °С Подвижная фаза: CO <sub>2</sub> /MeOH (0,2% NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> OMe <sup>-</sup> ) = 70/30 Скорость потока: 80 г/мин. Обратное давление: 100 бар Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 2 мин. Раствор образца: 180 мг, растворенного в 30 мл MeOH Объем ввода пробы: 1 мл
1/6		 второй элюированный изомер, время удерживания 2,16 мин.	
1/7	 <b>P12</b>		

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/8	 <p><b>P12</b></p>		
1/9	 <p><b>P12</b></p>		
1/10	 <p><b>P12</b></p>		
1/11	 <p><b>P12</b></p>		
1/12	 <p><b>P12</b></p>		
1/13	 <p><b>P12</b></p>		

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/14	 <p><b>P12</b></p>		
1/15	 <p><b>P12</b></p>		
1/16	 <p><b>P12</b></p>		
1/17	 <p><b>P12</b></p>		
1/18	 <p><b>P12</b></p>		
1/19	 <p><b>P12</b></p>		

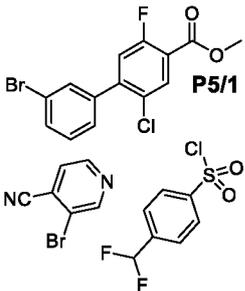
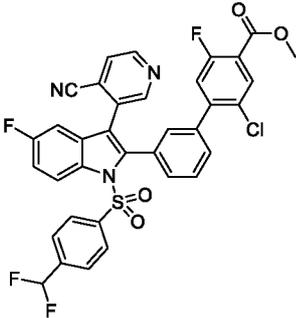
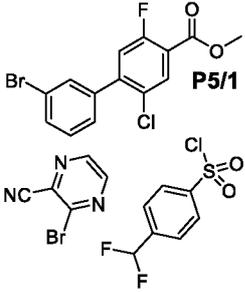
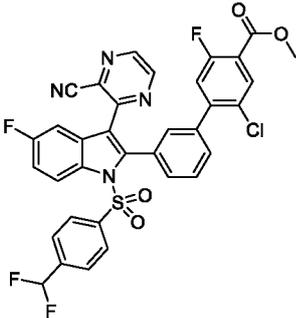
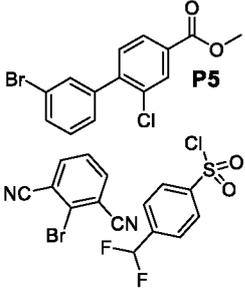
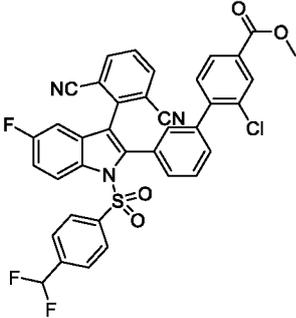
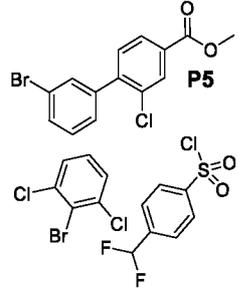
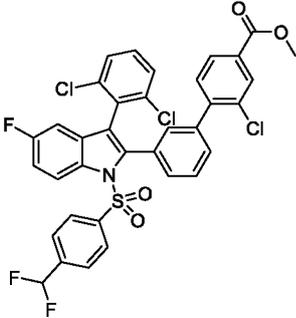
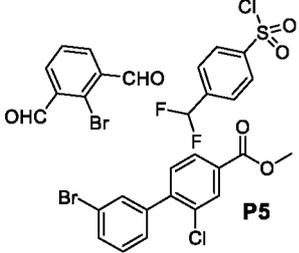
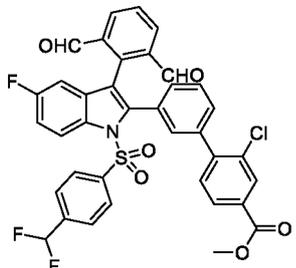
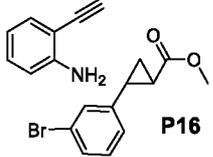
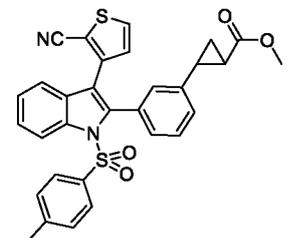
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/20			
1/21			
1/22			
1/23			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,25 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J = 3,0, 5,0$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 4,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 3H), 7,36 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,11 (дд, $J = 1,3, 4,8$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,31 (с, 3H); МС: 482,7 (M+Na) <sup>+</sup> .
1/24			
1/25			
1/26			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,46 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,94-6,89 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 6H); МС: 510,8 (M+Na) <sup>+</sup> .

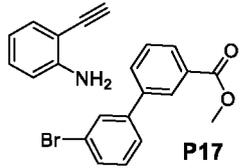
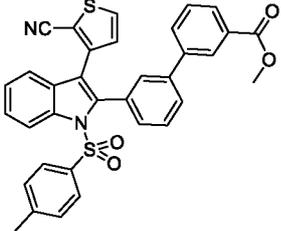
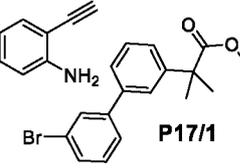
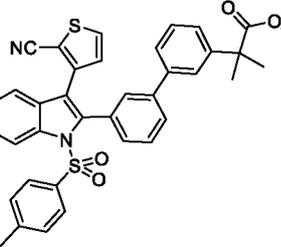
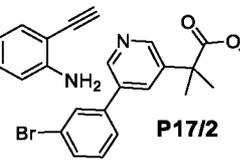
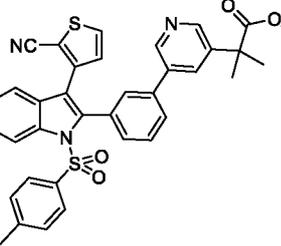
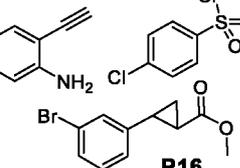
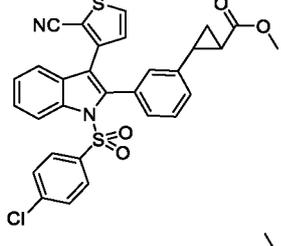
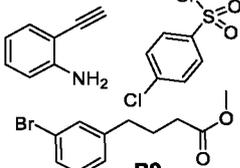
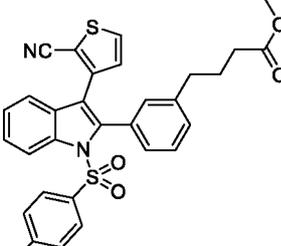
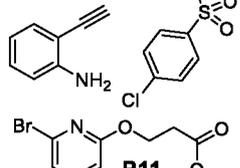
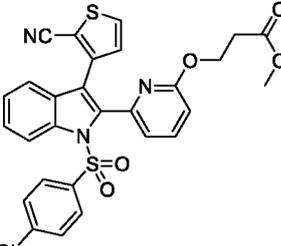
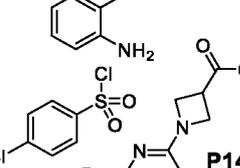
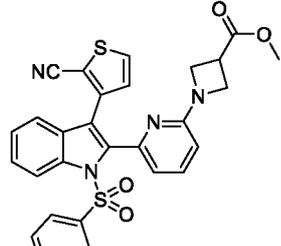
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/27			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63-7,43 (м, 7H), 7,05-6,95 (м, 3H); МС: 519,3 (M+Na) <sup>+</sup> .
1/28			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,20 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,67-7,66 (м, 1H), 7,50-7,30 (м, 4H), 7,09 (дд, J = 4,5, 6,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H); МС: 450,8 (M+1) <sup>+</sup> .
1/29			
1/30			
1/31			
1/32			

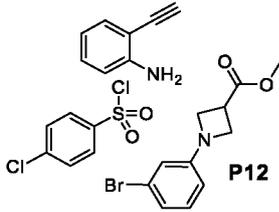
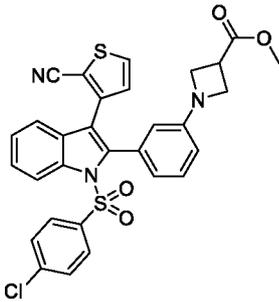
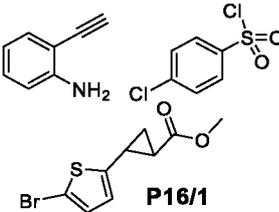
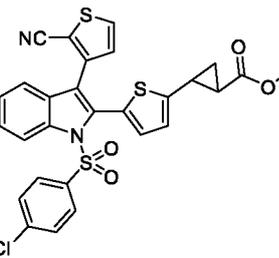
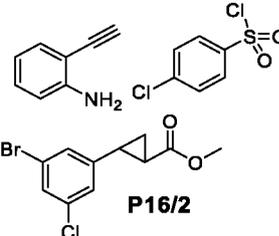
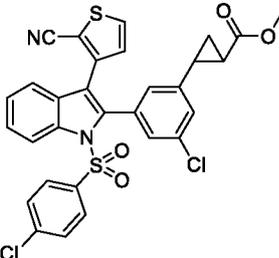
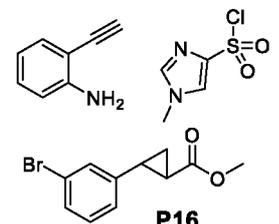
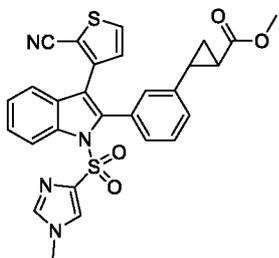
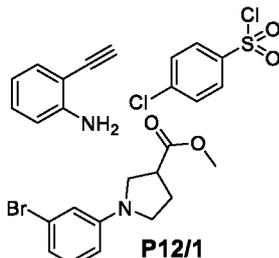
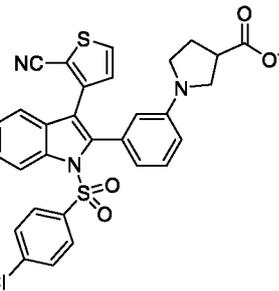
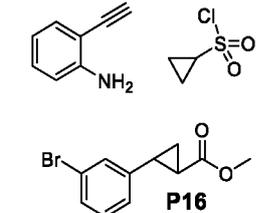
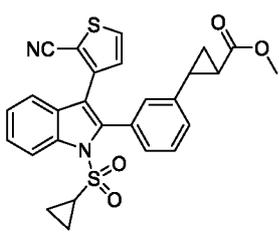
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/33	 <p><b>P5</b></p>		
1/34	 <p><b>P5</b></p>		
1/35	 <p><b>P5</b></p>		
1/36	 <p><b>P5</b></p>		
1/37	 <p><b>P5</b></p>		
1/38	 <p><b>P5</b></p>		

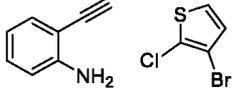
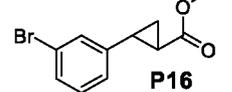
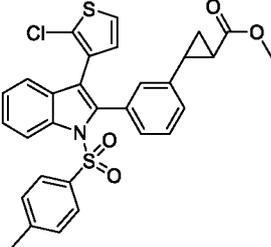
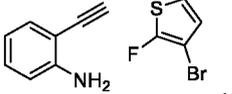
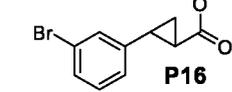
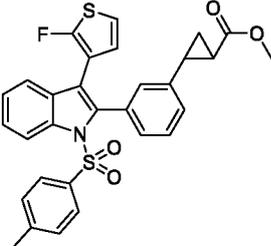
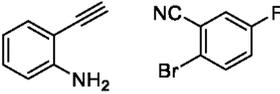
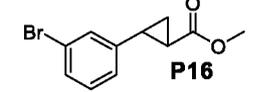
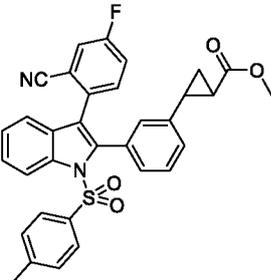
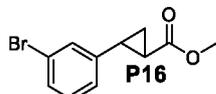
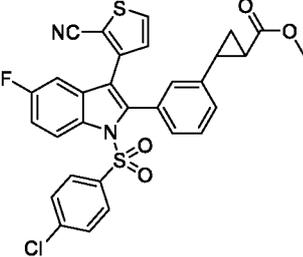
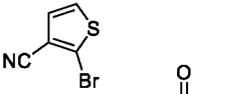
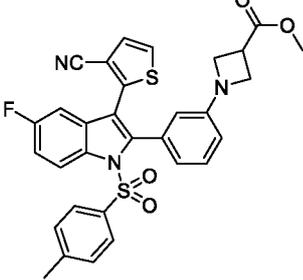
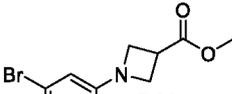
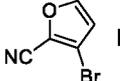
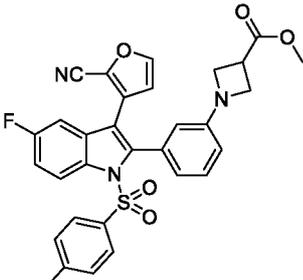
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/39			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,16 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,22-7,21 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,03 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,76 (с, 3H); МС: 510,8 (M+1) <sup>+</sup> .
1/40			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,03 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,19-7,17 (м, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 7,05 (дд, $J = 2,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H); МС: 510,8 (M+1) <sup>+</sup> .
1/41			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,82 (д, 4,0 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,46-7,35 (м, 5H), 7,30 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H); МС: 441,9 (M+1) <sup>+</sup> .
1/42			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,19 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,46-7,33 (м, 7H), 6,97 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H); МС: 462,1 (M+1) <sup>+</sup> .
1/43			
1/44			

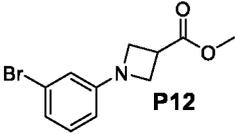
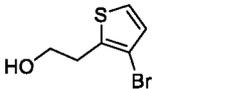
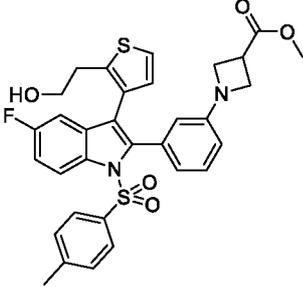
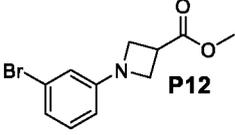
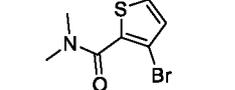
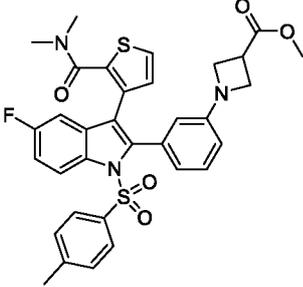
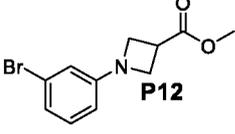
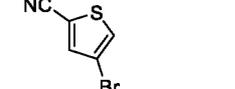
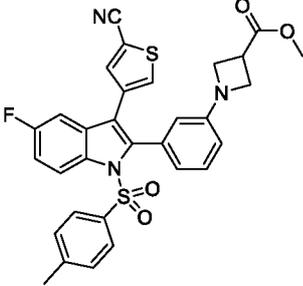
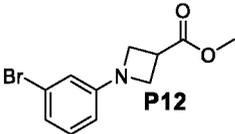
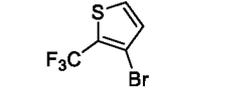
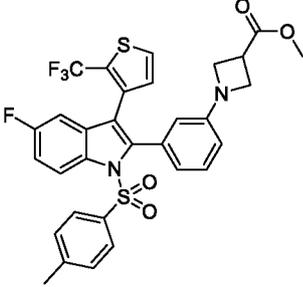
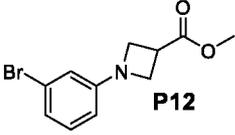
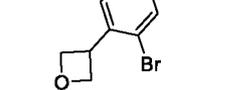
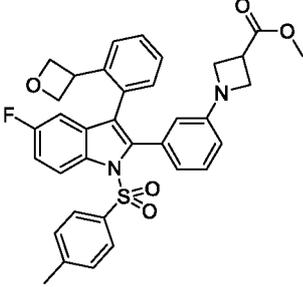
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/45			
1/46			
1/47			
1/48			
1/49			
1/50			

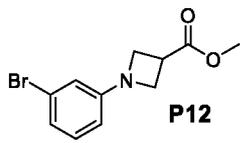
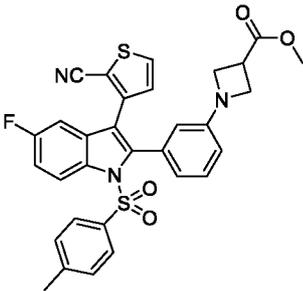
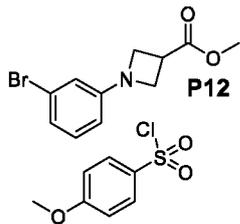
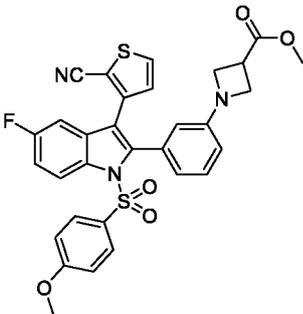
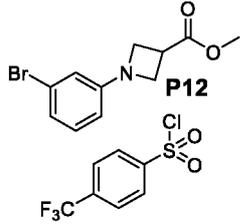
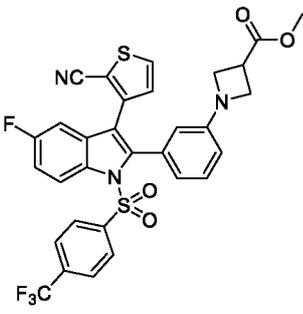
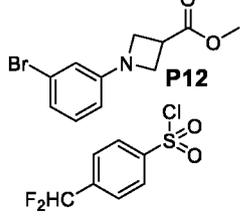
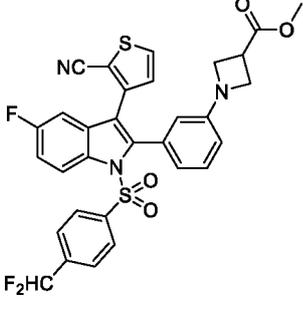
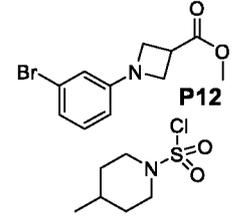
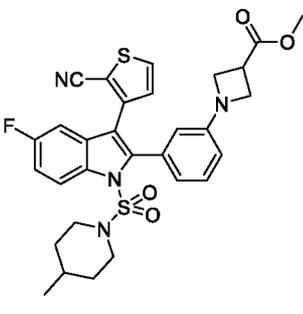
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/51	 <p><b>P5/1</b></p>		
1/52	 <p><b>P5/1</b></p>		
1/53	 <p><b>P5</b></p>		
1/54	 <p><b>P5</b></p>		
1/55	 <p><b>P5</b></p>		
1/56	 <p><b>P16</b></p>		

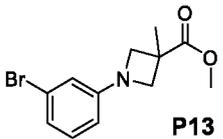
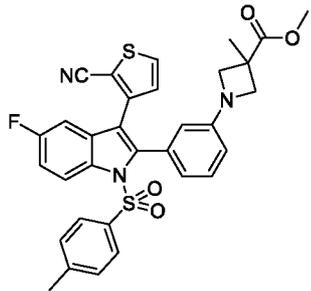
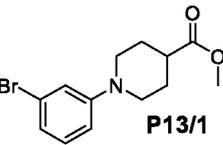
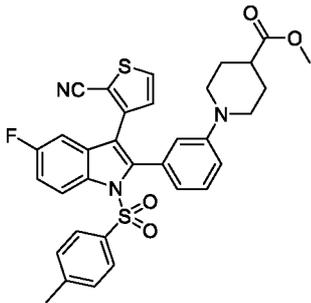
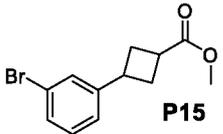
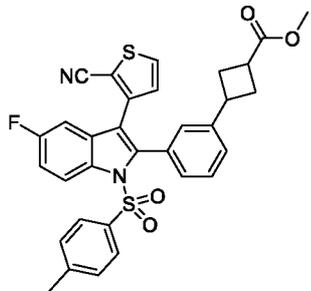
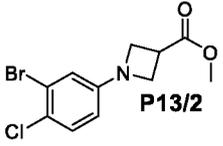
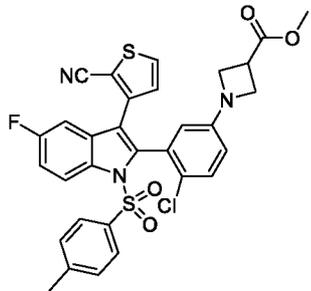
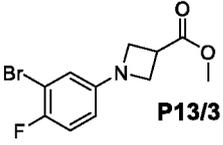
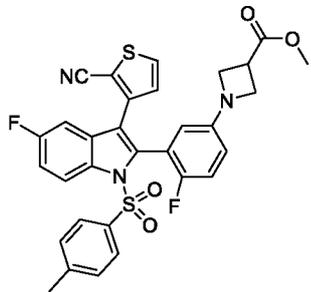
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/57	 <p><b>P17</b></p>		
1/58	 <p><b>P17/1</b></p>		
1/59	 <p><b>P17/2</b></p>		
1/60	 <p><b>P16</b></p>		
1/61	 <p><b>P9</b></p>		
1/62	 <p><b>P11</b></p>		
1/63	 <p><b>P14</b></p>		

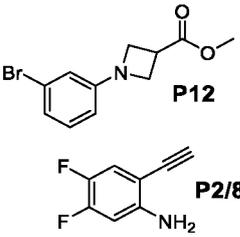
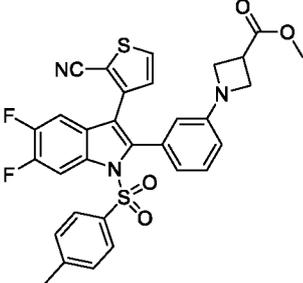
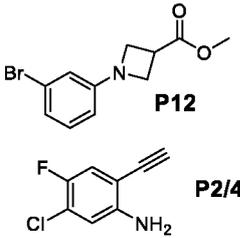
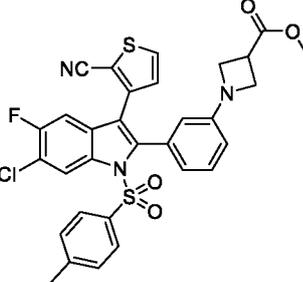
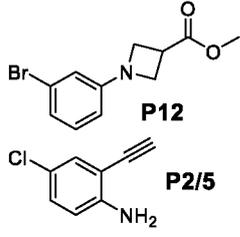
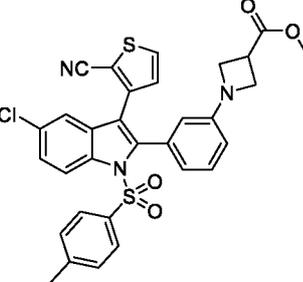
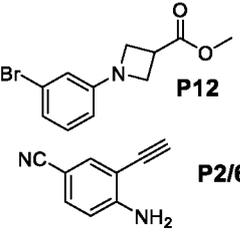
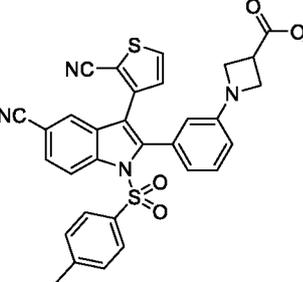
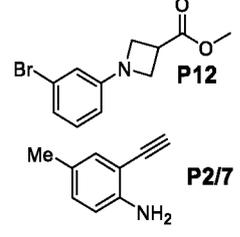
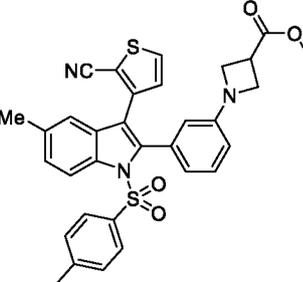
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/64	 <p><b>P12</b></p>		
1/65	 <p><b>P16/1</b></p>		
1/66	 <p><b>P16/2</b></p>		
1/67	 <p><b>P16</b></p>		
1/68	 <p><b>P12/1</b></p>		
1/69	 <p><b>P16</b></p>		

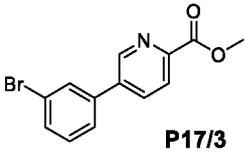
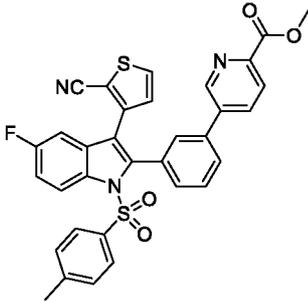
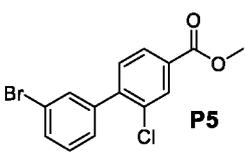
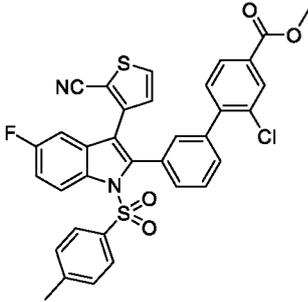
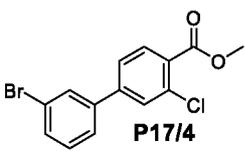
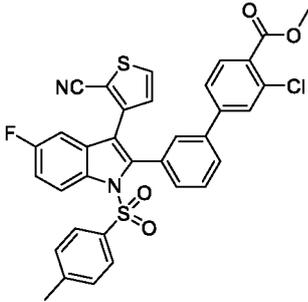
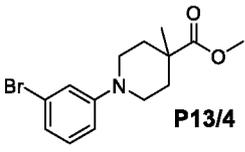
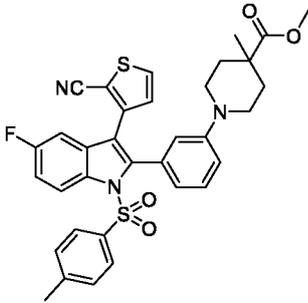
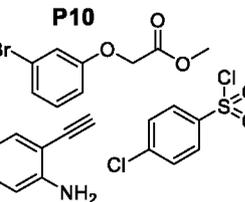
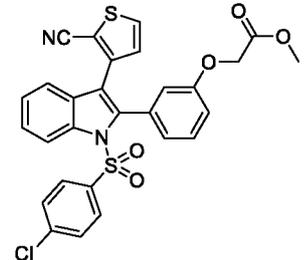
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/70	  <p><b>P16</b></p>		
1/71	  <p><b>P16</b></p>		
1/72	  <p><b>P16</b></p>		
1/73	 <p><b>P16</b></p>		
1/74	 <p><b>P12</b></p>		
1/75	 <p><b>P12</b></p>  <p><b>P19</b></p>		

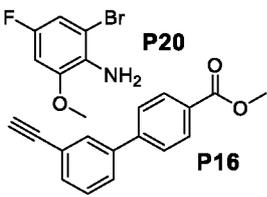
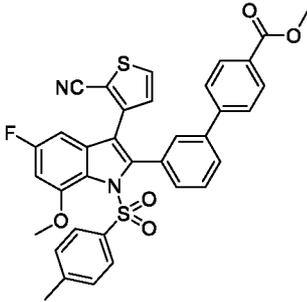
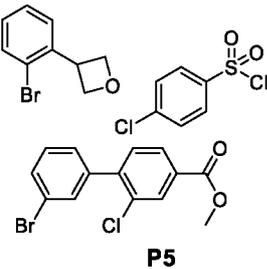
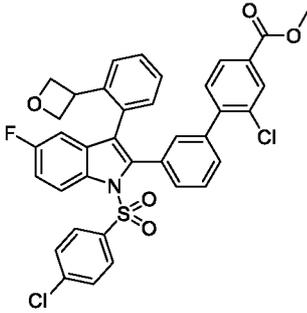
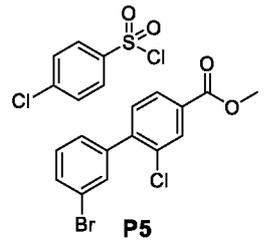
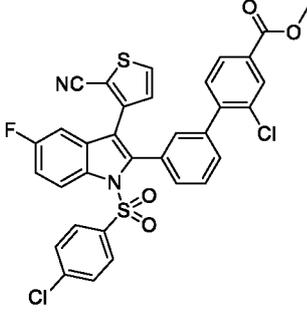
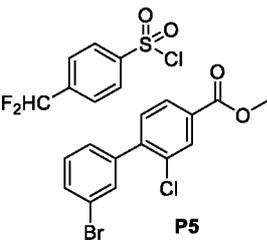
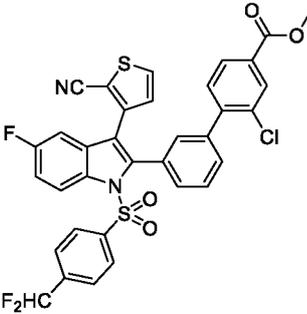
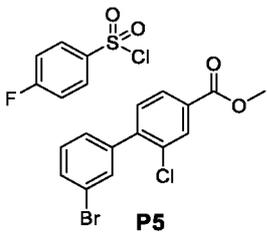
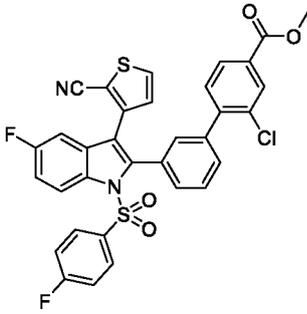
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/76	 		
1/77	 		
C1/78	 		
1/79	 		
1/80	 		

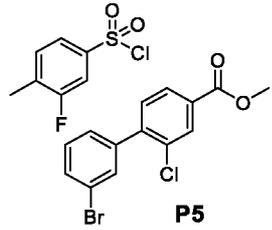
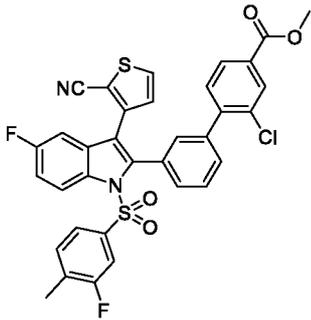
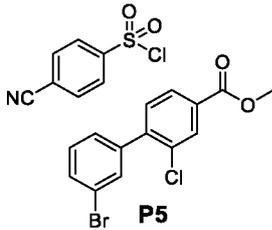
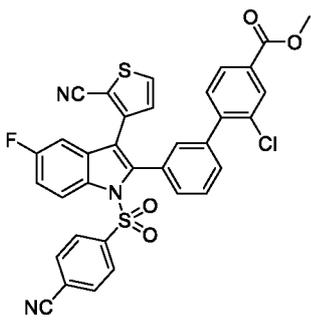
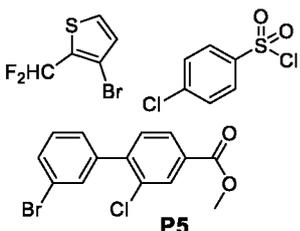
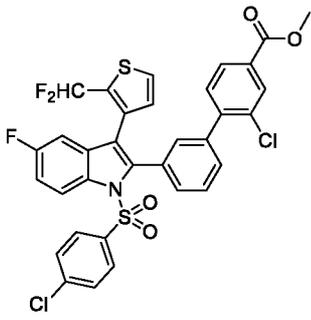
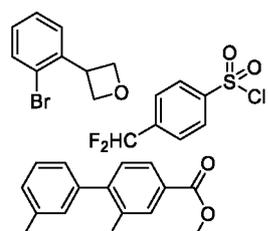
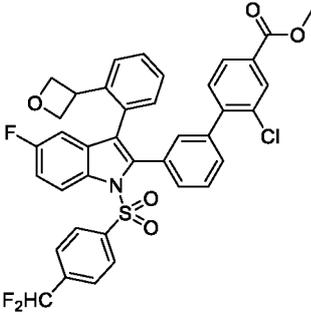
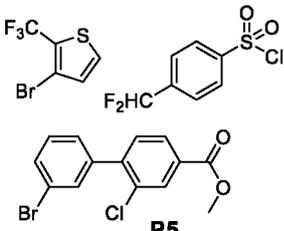
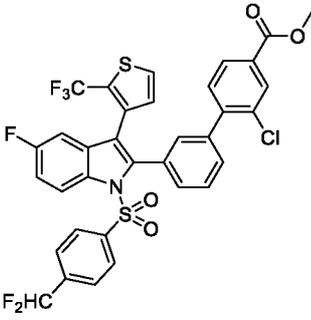
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/81	 <b>P12</b>		
1/82	 <b>P12</b>		
1/83	 <b>P12</b>		
1/84	 <b>P12</b>		
1/85	 <b>P12</b>		

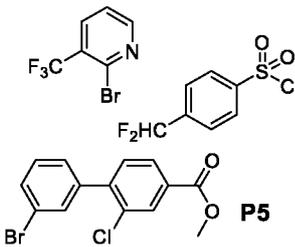
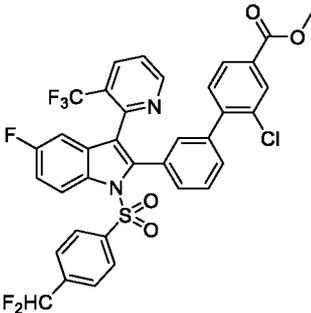
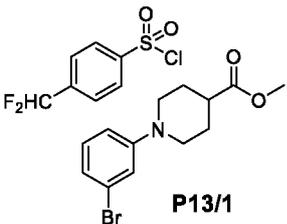
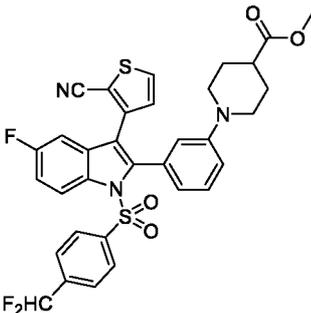
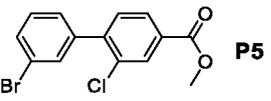
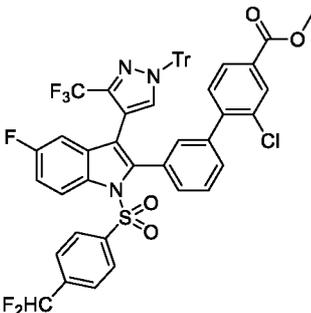
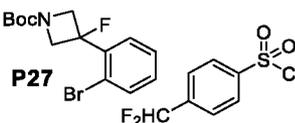
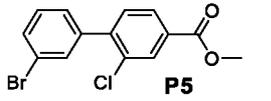
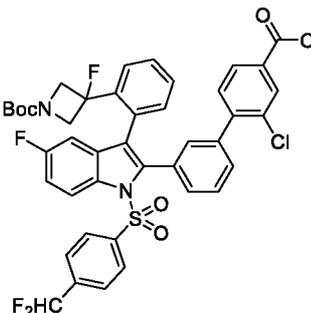
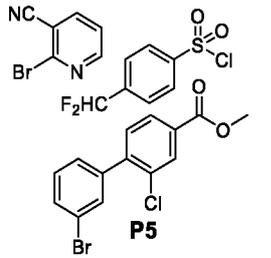
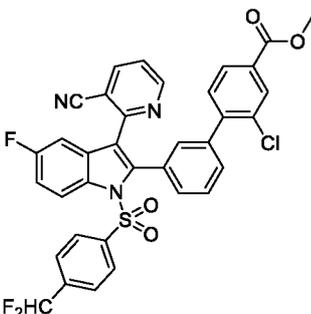
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/86	 <b>P13</b>		
1/87	 <b>P13/1</b>		
1/88	 <b>P15</b>		
1/89	 <b>P13/2</b>		
1/90	 <b>P13/3</b>		

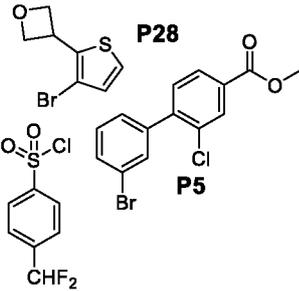
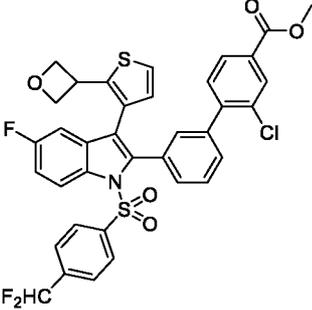
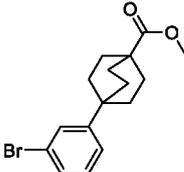
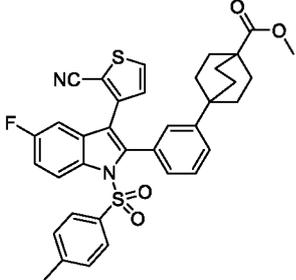
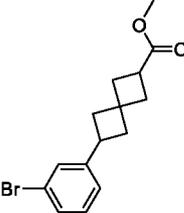
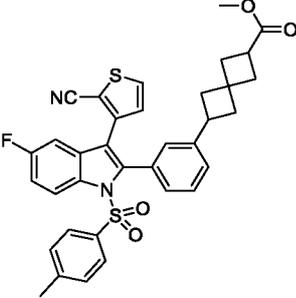
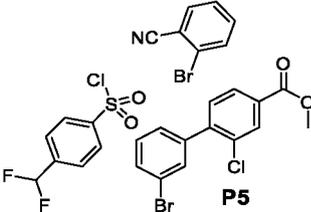
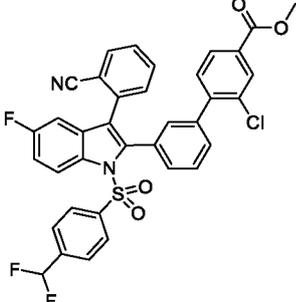
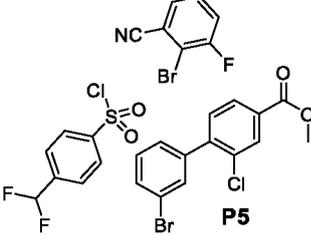
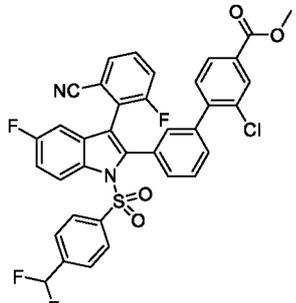
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/91	 <p>P12</p> <p>P2/8</p>		
1/92	 <p>P12</p> <p>P2/4</p>		
1/93	 <p>P12</p> <p>P2/5</p>		
1/94	 <p>P12</p> <p>P2/6</p>		
1/95	 <p>P12</p> <p>P2/7</p>		

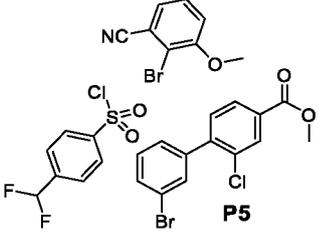
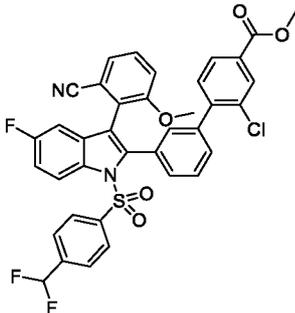
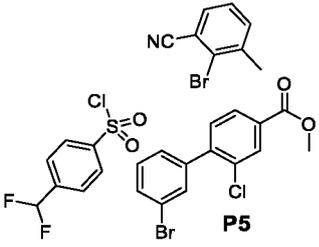
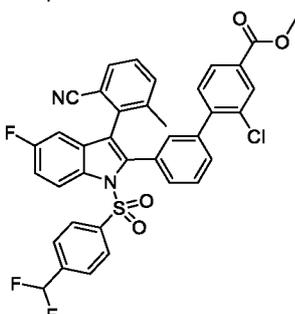
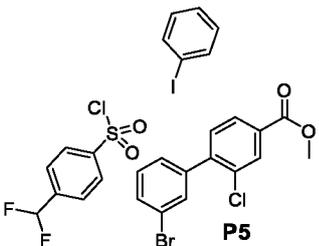
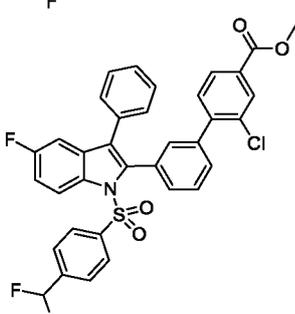
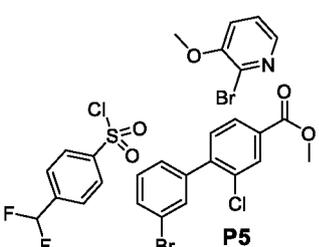
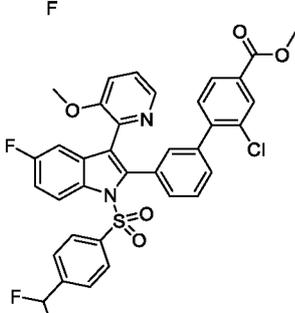
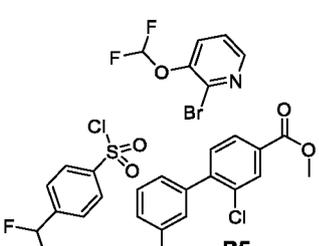
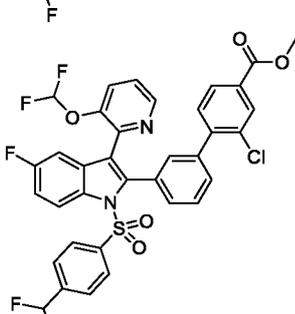
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/96	 <p><b>P17/3</b></p>		
1/97	 <p><b>P5</b></p>		
1/98	 <p><b>P17/4</b></p>		
1/99	 <p><b>P13/4</b></p>		
1/ 100	 <p><b>P10</b></p>		

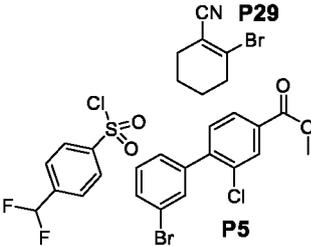
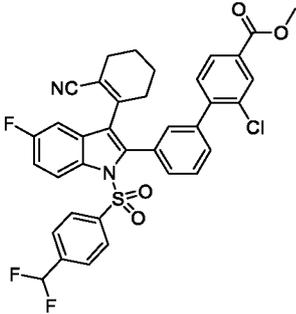
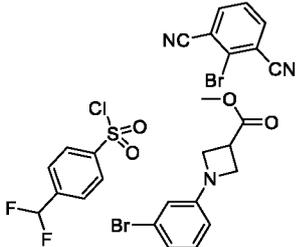
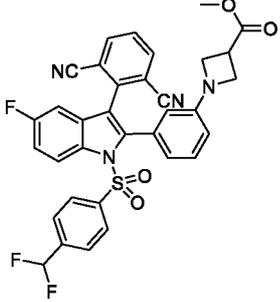
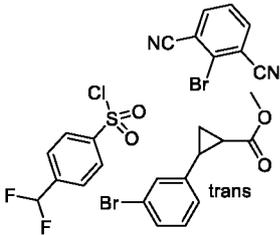
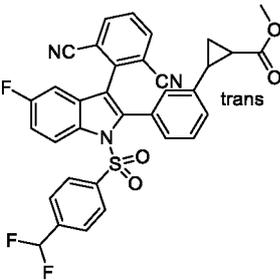
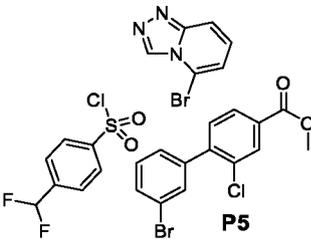
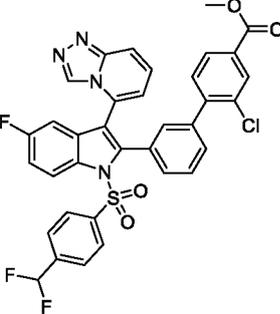
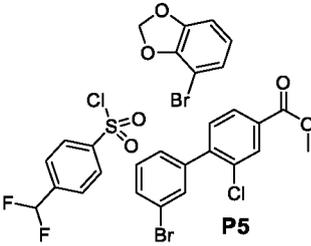
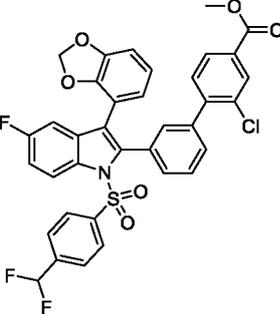
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 101	 <p><b>P20</b> <b>P16</b></p>		
1/ 102	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 103	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 104	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 105	 <p><b>P5</b></p>		

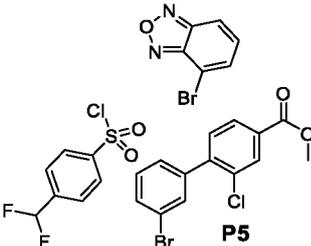
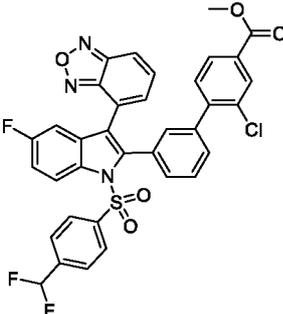
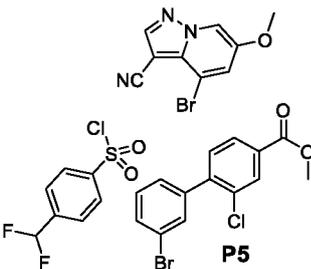
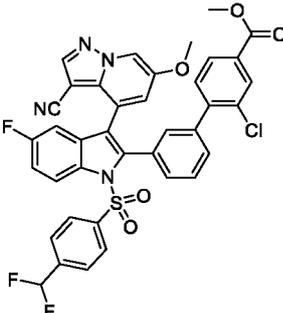
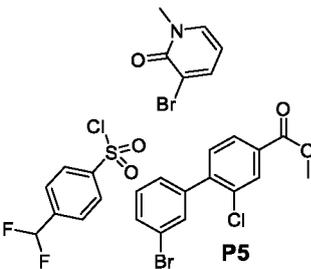
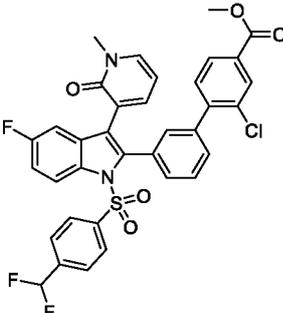
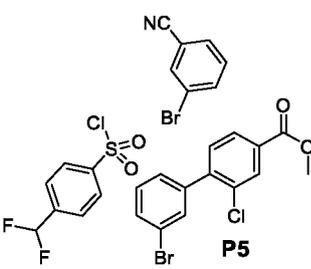
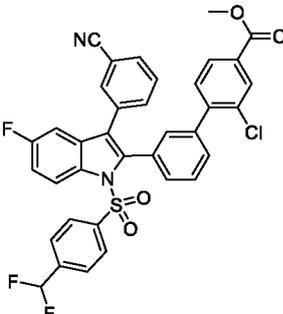
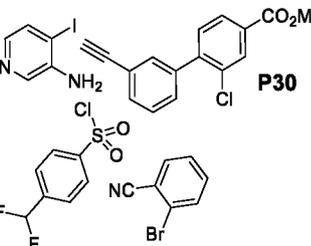
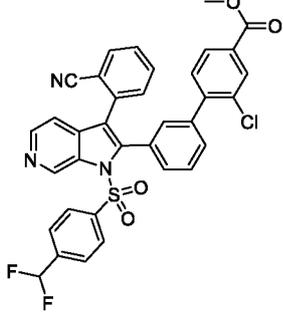
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 106	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 107	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 108	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 109	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 110	 <p><b>P5</b></p>		

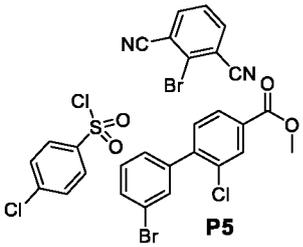
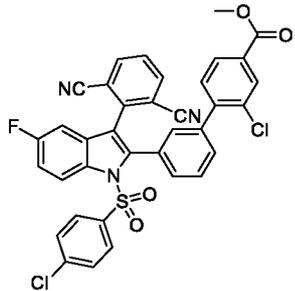
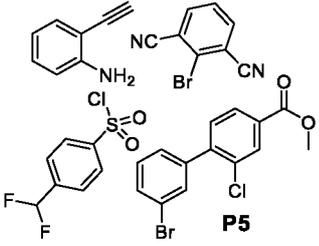
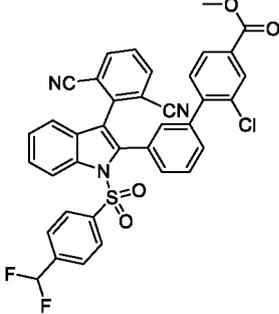
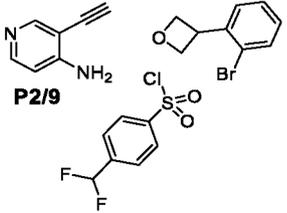
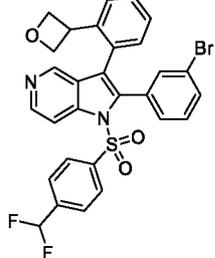
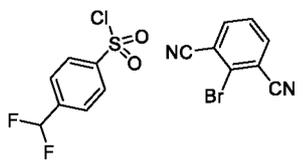
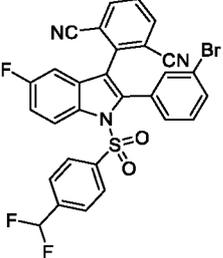
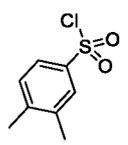
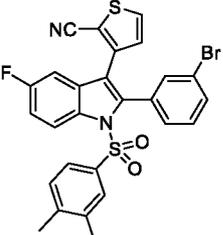
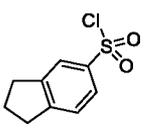
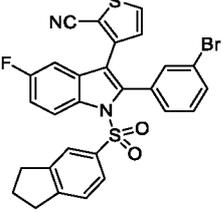
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 111	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 112	 <p><b>P13/1</b></p>		
P1/ 113	 <p><b>P26</b></p>  <p><b>P5</b></p>		
1/ 114	 <p><b>P27</b></p>  <p><b>P5</b></p>		
1/ 115	 <p><b>P5</b></p>		

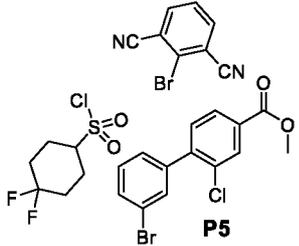
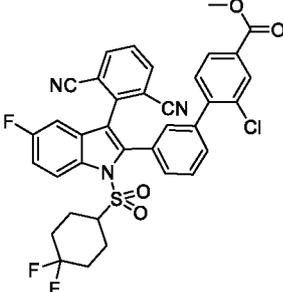
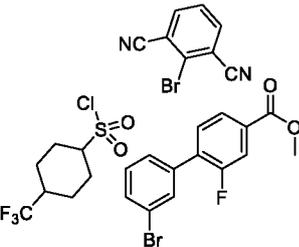
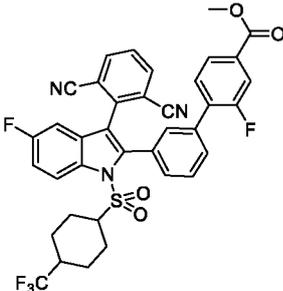
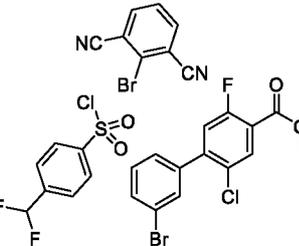
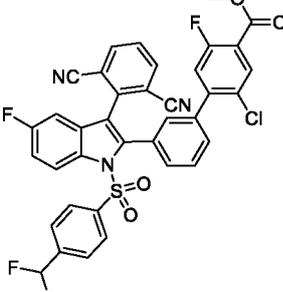
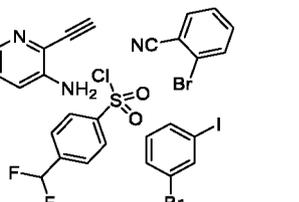
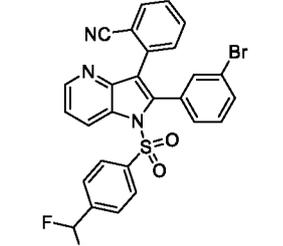
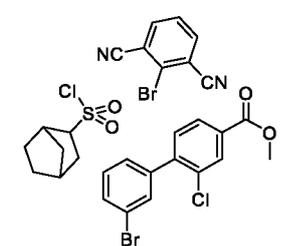
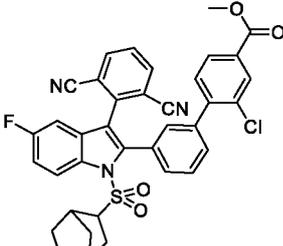
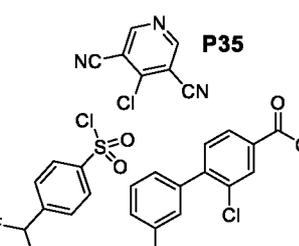
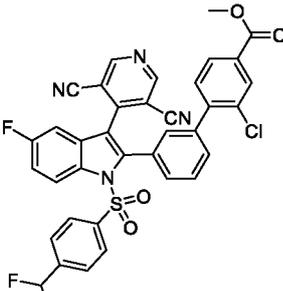
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 116	 <p><b>P28</b></p> <p><b>P5</b></p>		
1/ 117			
1/ 118			
1/ 119	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 120	 <p><b>P5</b></p>		

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 121	 <b>P5</b>		
1/ 122	 <b>P5</b>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,60- 7,15 (м, 13H), 6,73 (дд, $J = 2,4,$ 8,4 Гц, 1H), 6,71 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).
C1/ 123	 <b>P5</b>		
1/ 124	 <b>P5</b>		
1/ 125	 <b>P5</b>		

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 126	 <p><b>P5</b></p>	 <p><b>P29</b></p>	
1/ 127	 <p><b>P5</b></p>	 <p><b>P29</b></p>	
1/ 128	 <p><b>P5</b></p>	 <p><b>P29</b></p>	
1/ 129	 <p><b>P5</b></p>	 <p><b>P29</b></p>	
1/ 130	 <p><b>P5</b></p>	 <p><b>P29</b></p>	

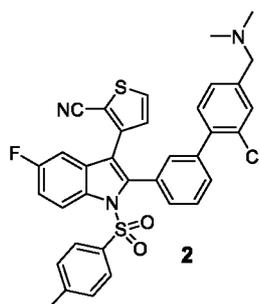
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 131	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 132	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 133	 <p><b>P5</b></p>		
C1/ 134	 <p><b>P5</b></p>		
1/ 135	 <p><b>P30</b></p>		

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 136	 <b>P5</b>		
1/ 137	 <b>P5</b>		
1/ 138	 <b>P2/9</b>		
1/ 139	 <b>P5</b>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,32 (дд, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,80 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72-7,59 (м, 5H), 7,45 (дт, J = 2,5, 9,0 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 2H), 7,23 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 55,0 Гц, 1H).
1/ 140			
1/ 141			

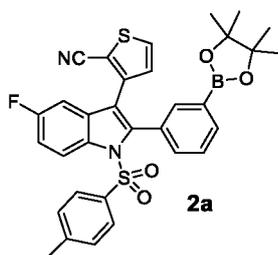
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 142	 <p style="text-align: center;"><b>P5</b></p>		
1/ 143			
1/ 144			
1/ 145			
1/ 146			
1/ 147	 <p style="text-align: center;"><b>P35</b></p>		

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
1/ 148			
1/ 149			

## Пример 2



5 Стадия 1: 3-(5-Фтор-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-тозил-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (2a)



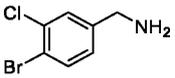
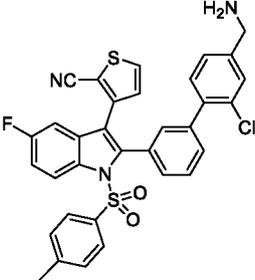
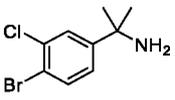
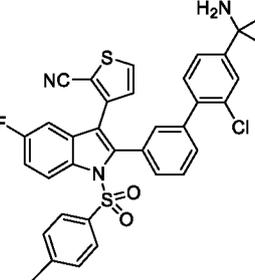
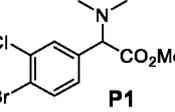
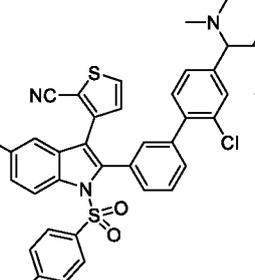
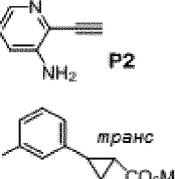
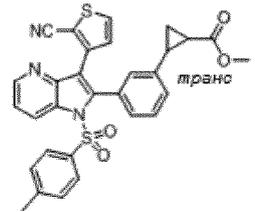
10 К раствору соединения 1 (2,61 г, 4,73 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли  $B_2Pin_2$  (1,44 г, 5,68 ммоль), KOAc (928 мг, 9,46 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (344 мг, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи в атмосфере  $N_2$ , охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:3) с получением соединения 2a в виде белого твердого вещества.

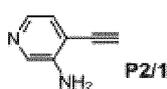
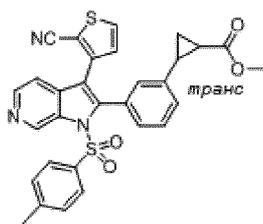
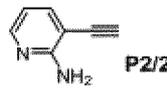
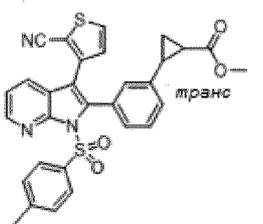
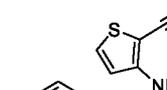
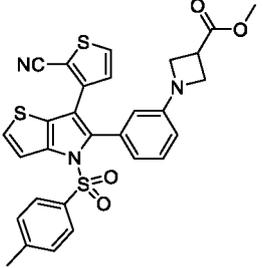
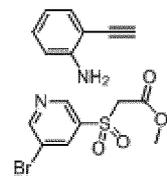
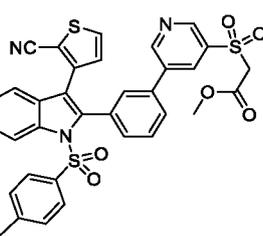
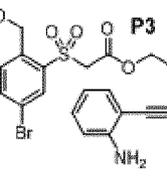
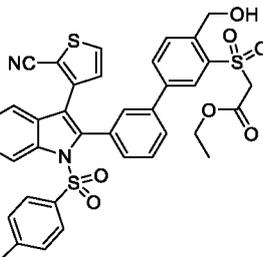
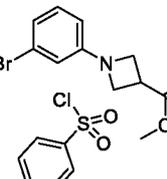
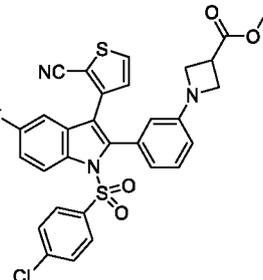
Стадия 2: 3-(2-(2'-Хлор-4'-((диметиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (2)

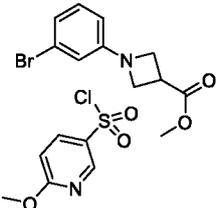
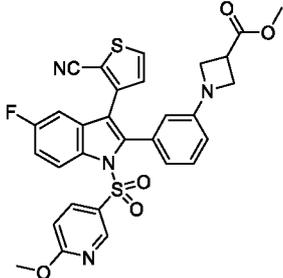
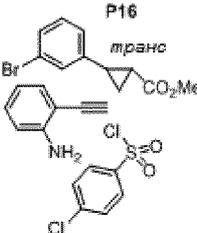
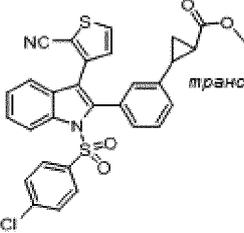
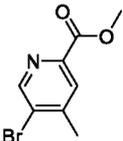
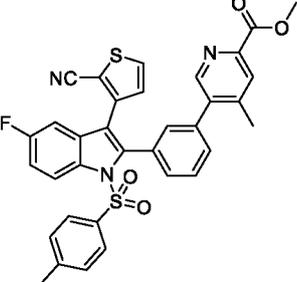
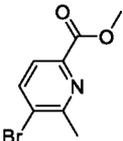
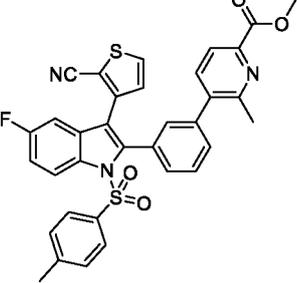
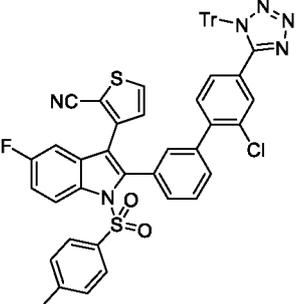
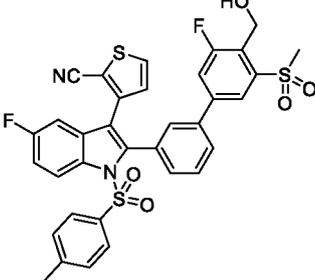
К раствору соединения **2a** (150 мг, 0,25 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли 1-(4-бром-3-хлорфенил)-*N,N*-диметилметанамина (65 мг, 0,26 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (163 мг, 0,50 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 мг, 25 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **2** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,29 (дд, J = 9,5, 4,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,51-7,32 (м, 8H), 7,26-7,17 (м, 4H), 7,02-6,99 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,18 (с, 6H); МС: 639,9 (M+1)<sup>+</sup>.

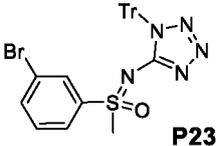
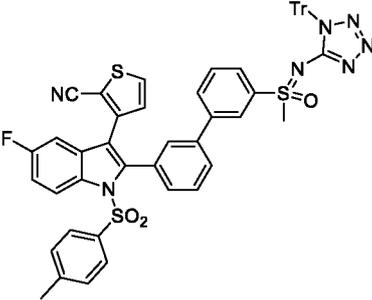
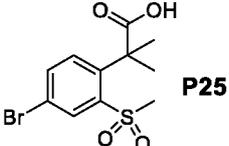
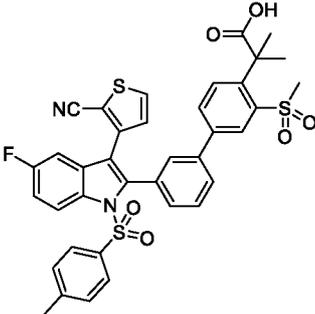
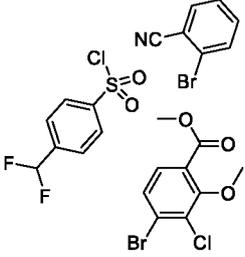
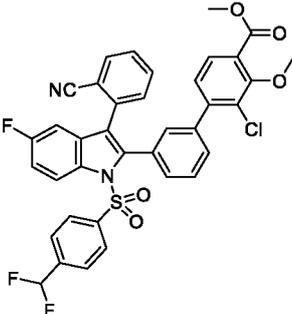
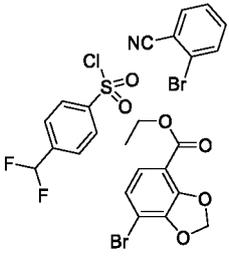
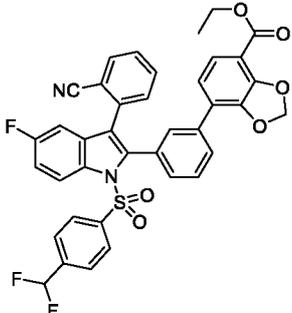
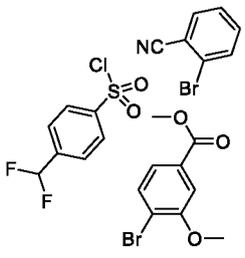
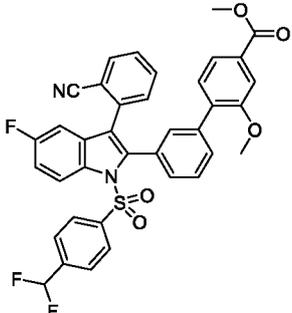
### Примеры 2/1 – 2/34

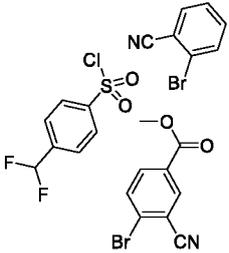
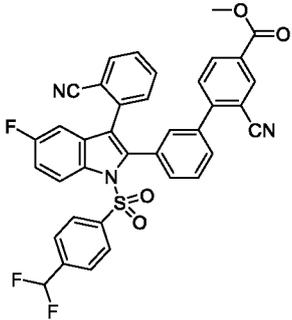
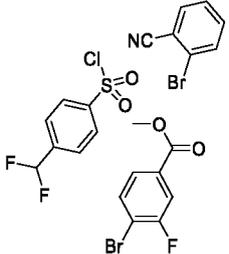
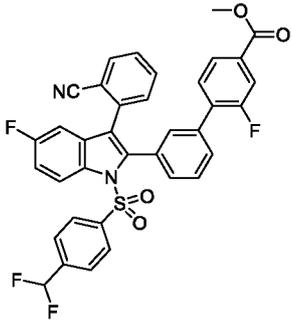
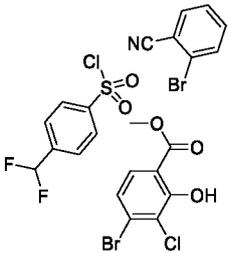
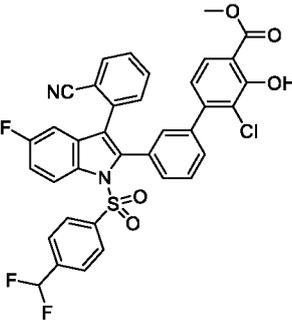
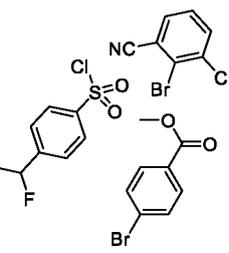
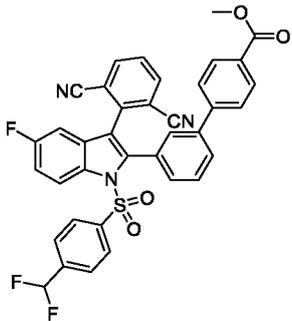
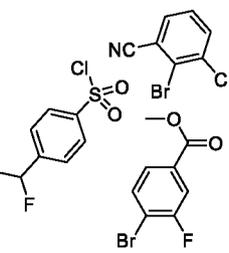
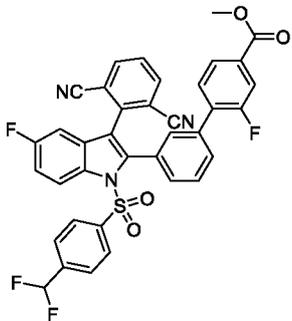
10 Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 2 (и необязательно для примера 1), используя соответствующие строительные блоки.

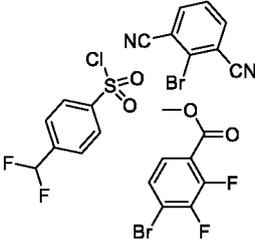
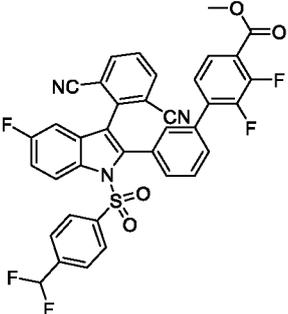
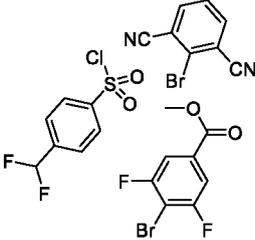
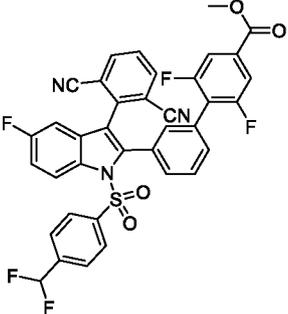
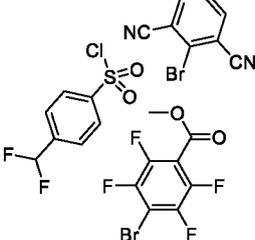
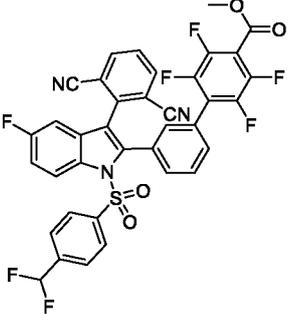
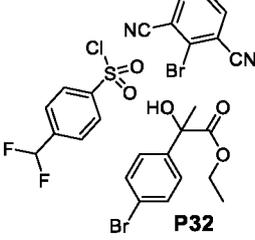
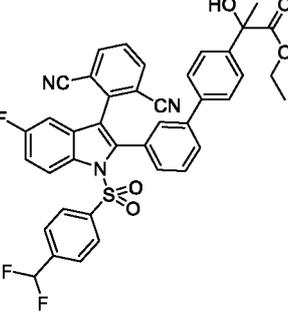
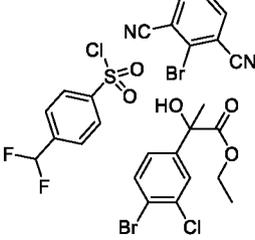
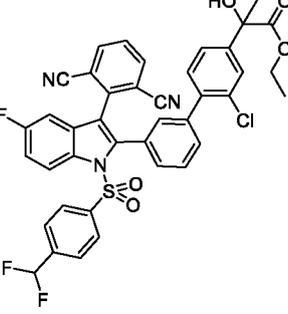
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
2/1			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,41 (дд, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 4H), 7,35-7,26 (м, 4H), 7,20-7,15 (м, 3H), 7,05 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС: 611,8 (M+1) <sup>+</sup> .
2/2			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,41 (дд, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 4H), 7,29-7,25 (м, 4H), 7,16-7,14 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,93 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,54 (с, 6H); МС: 639,0 (M+1) <sup>+</sup> .
2/3			
2/4			

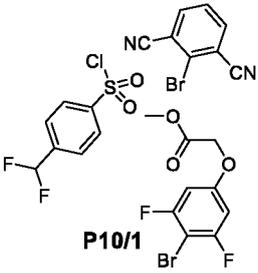
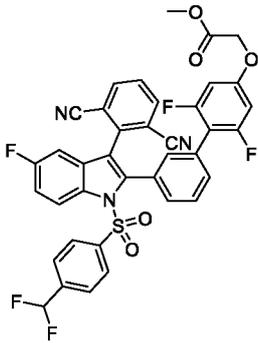
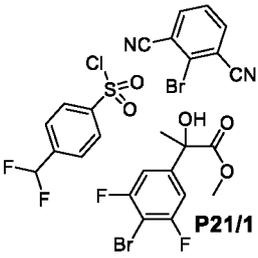
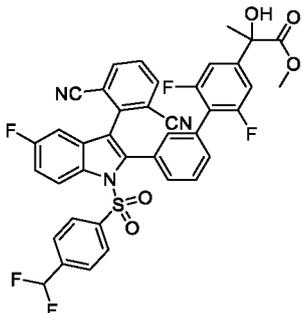
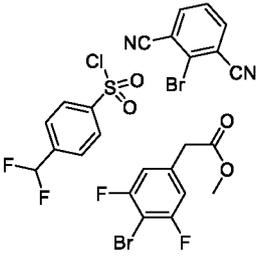
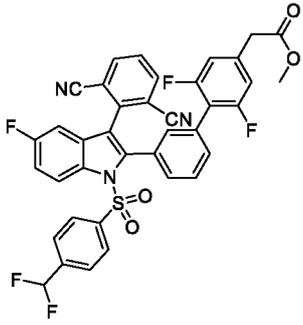
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
2/5	 <p><b>P2/1</b></p>	 <p>транс</p>	
2/6	 <p><b>P2/2</b></p>	 <p>транс</p>	
2/7	 <p><b>P2/3</b></p>		
2/8	 <p><b>P3</b></p> <p>связывание с Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 экв.) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, 90°C, 3 ч. диоксан/вода 10:1</p>		
2/9	 <p><b>P3</b></p> <p>связывание с Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 экв.) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, 90°C, 3 ч. диоксан/вода 10:1</p>		
2/10	 <p><b>P3</b></p>		

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
2/11			
2/12			
2/13			
2/14			
P2/15			
2/16			<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,34-8,29 (м, 1H), 8,01 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,86-7,84 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,53 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 6H), 7,21-7,18 (м, 1H), 7,08 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,59-5,55 (м, 1H), 4,96-4,94 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); МС: 691,8 (M+18)<sup>+</sup>.</p>

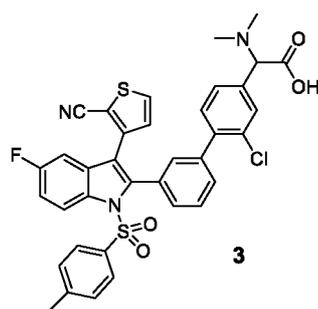
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
P2/17	 <p><b>P23</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44-8,41 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,85-7,76 (м, 4H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,39-7,26 (м, 5H), 7,19-7,17 (м, 2H), 7,06-7,01 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,77 (с, 6H); МС: 730,1 (M+18) <sup>+</sup> .
2/18	 <p><b>P25</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44-8,41 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,85-7,76 (м, 4H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,39-7,26 (м, 5H), 7,19-7,17 (м, 2H), 7,06-7,01 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,77 (с, 6H); МС: 730,1 (M+18) <sup>+</sup> .
2/19			
2/20			
2/21			

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
2/22			
2/23			
2/24			
2/25			
2/26			

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
2/27			
2/28			
2/29			
2/30	 <p data-bbox="485 1507 528 1536"><b>P32</b></p>		
2/31	 <p data-bbox="421 1848 464 1877"><b>P32/1</b></p>		

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
2/32	 <p><b>P10/1</b></p>		
2/33	 <p><b>P21/1</b></p>		
2/34			

### Пример 3



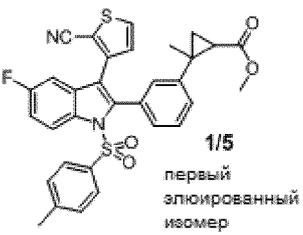
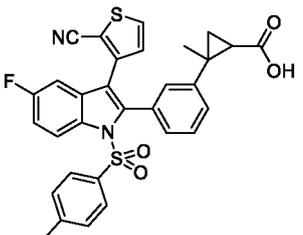
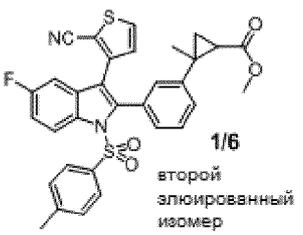
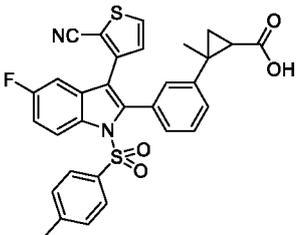
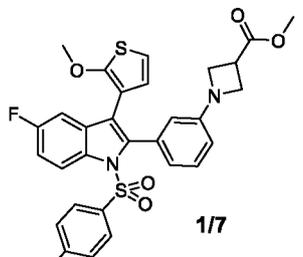
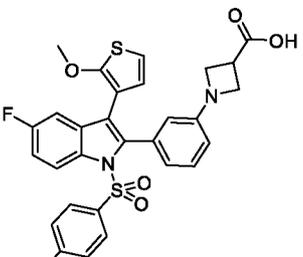
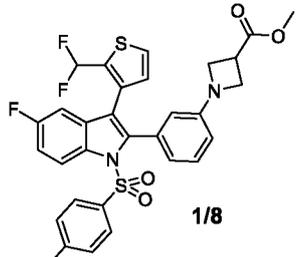
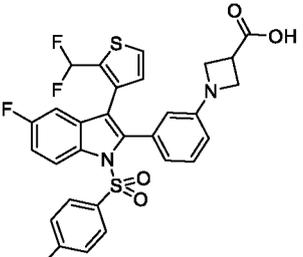
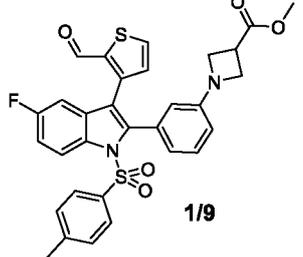
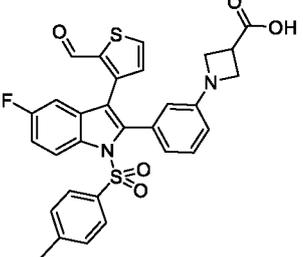
#### 5 2-(2-Хлор-3'-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(диметиламино)уксусная кислота (3)

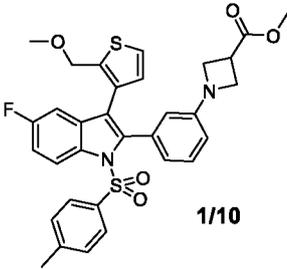
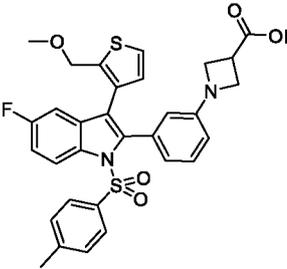
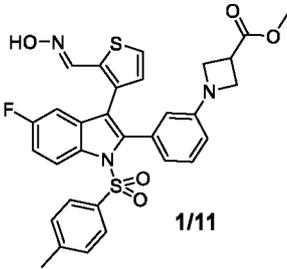
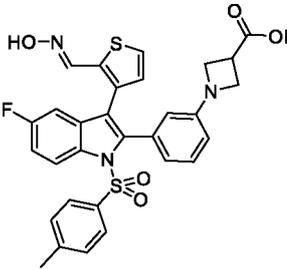
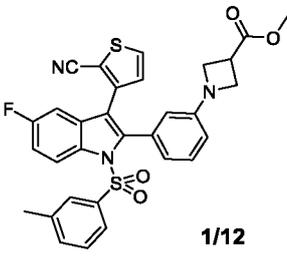
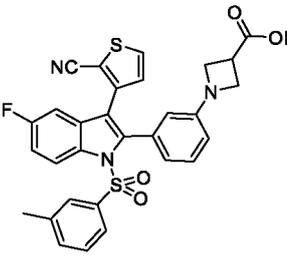
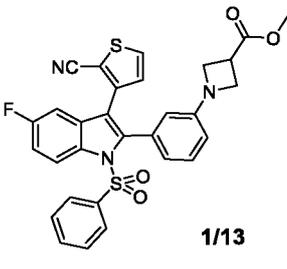
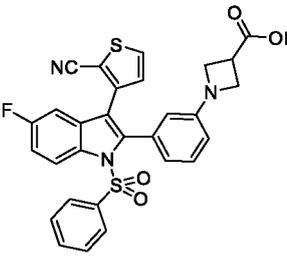
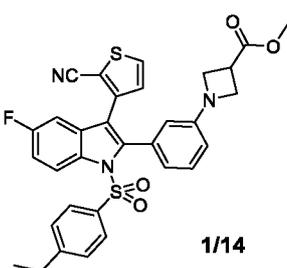
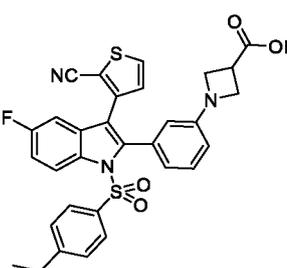
К раствору соединения **2/3** (80 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (8 мл), MeOH (3 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (24 мг, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, концентрировали, разбавляли H<sub>2</sub>O (6 мл), доводили до pH = 3 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали EA (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **3** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,

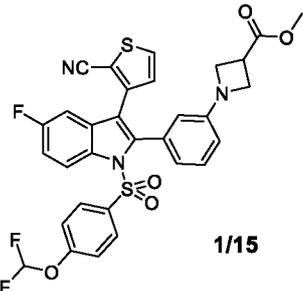
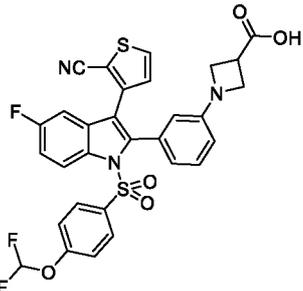
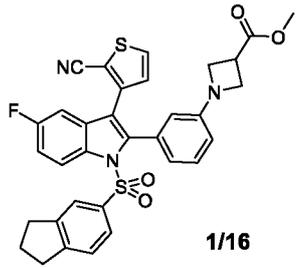
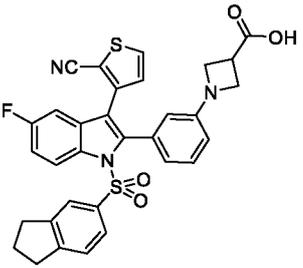
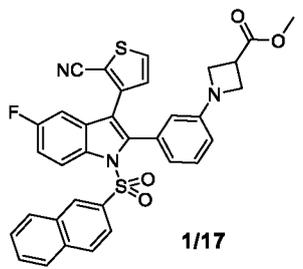
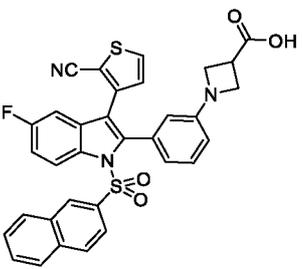
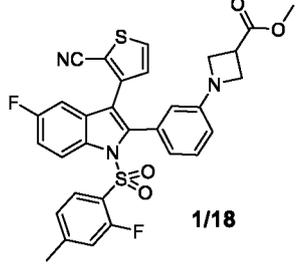
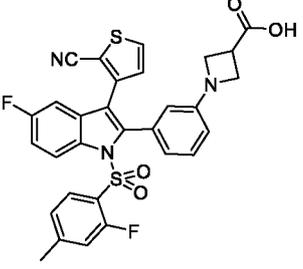
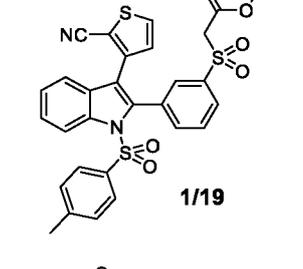
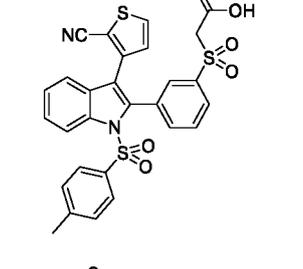
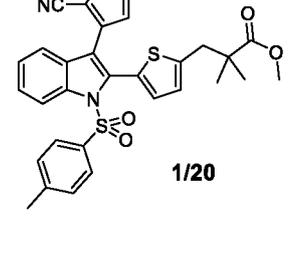
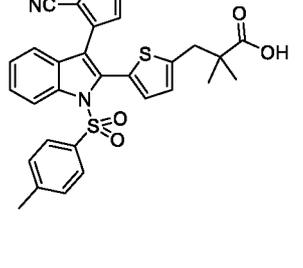
ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8,41 (дд,  $J = 9,3, 4,3$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J = 7,8, 1,7$  Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 4H), 7,30-7,25 (м, 3H), 7,18-7,15 (м, 2H), 7,07-7,05 (м, 2H), 6,95 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 2,84 (с, 6H), 2,27 (с, 3H); МС: 683,8 (M+1)<sup>+</sup>.

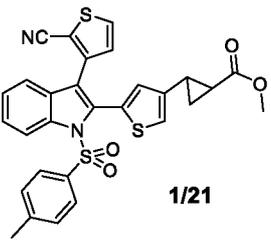
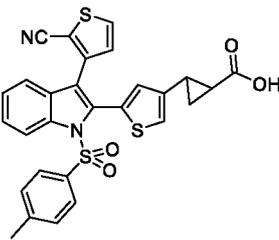
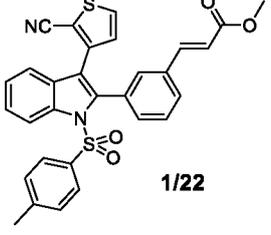
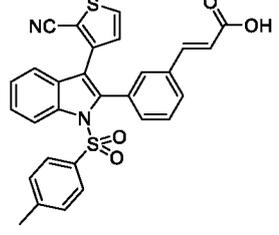
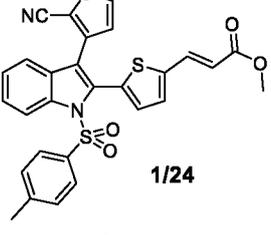
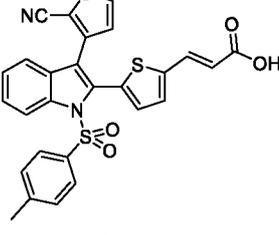
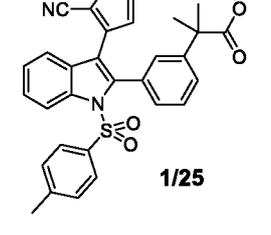
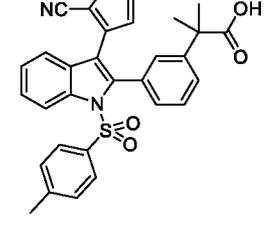
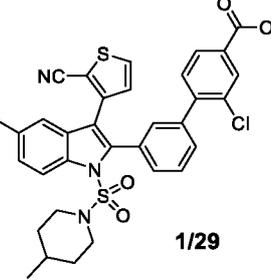
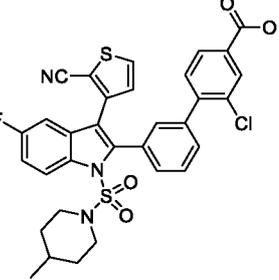
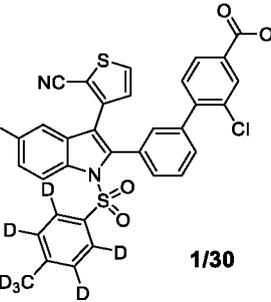
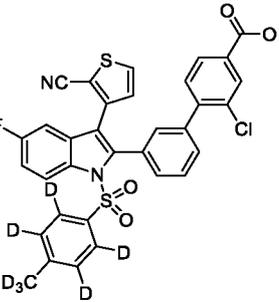
## 5 Примеры 3/1 – 3/73

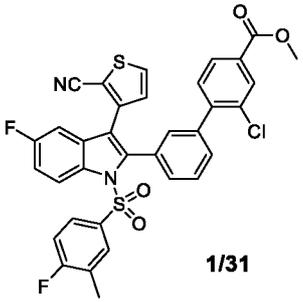
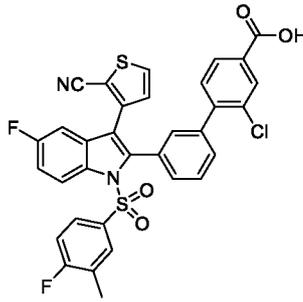
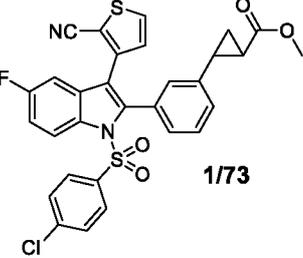
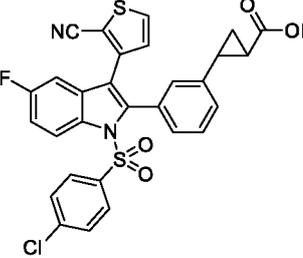
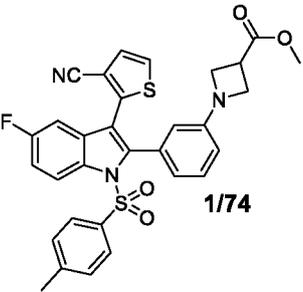
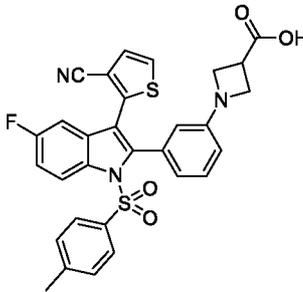
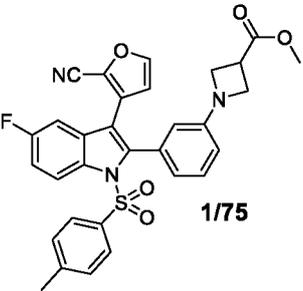
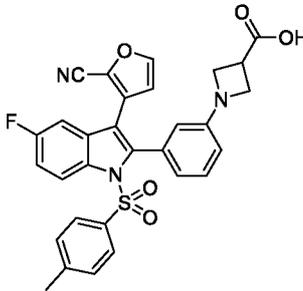
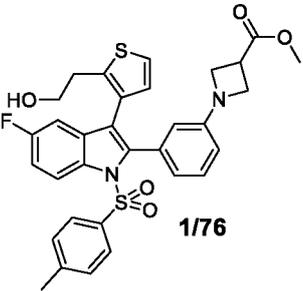
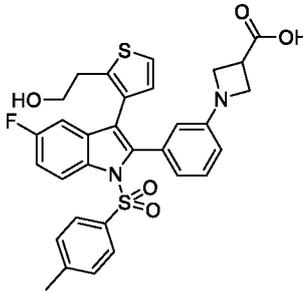
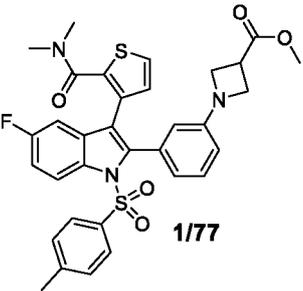
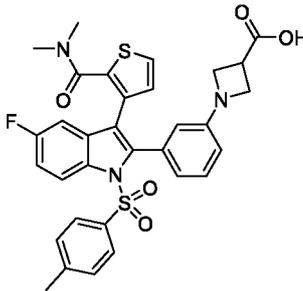
Следующие примеры омыляли таким же образом, как описано для примера 3, используя соответствующее исходное вещество (сложный эфир).

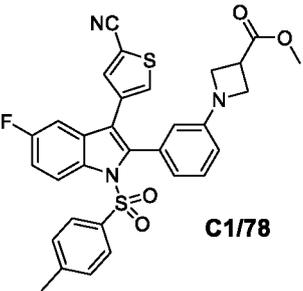
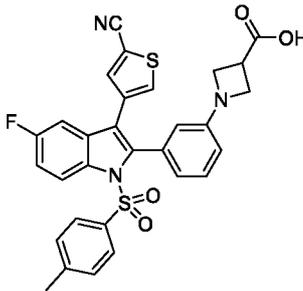
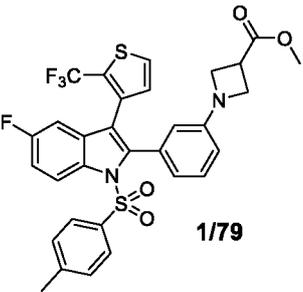
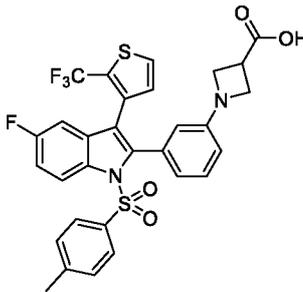
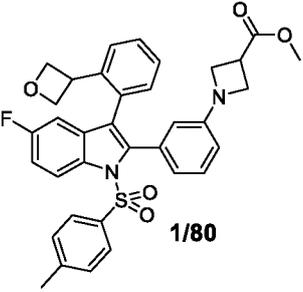
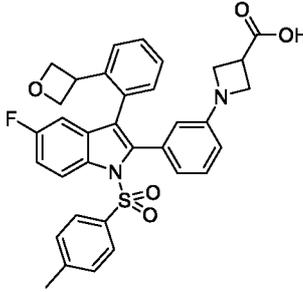
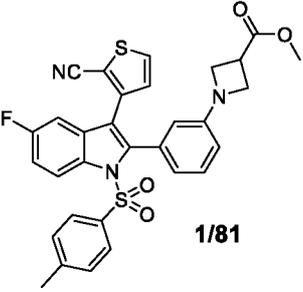
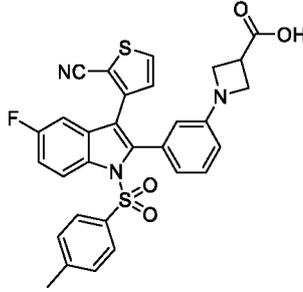
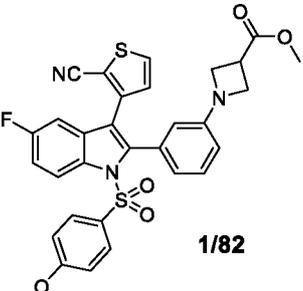
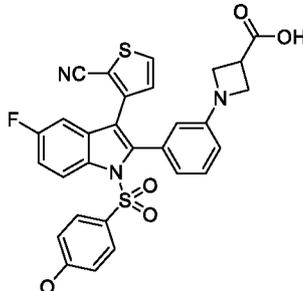
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/1	 1/5 первый элюированный изомер		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 4,5, 9,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,17 (м, 7H), 7,04 (дд, $J = 2,8, 8,8$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,31-1,29 (м, 1H), 1,22-1,19 (м, 1H); МС: 568,8 (M-1) <sup>-</sup> .
3/2	 1/6 второй элюированный изомер		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ : 8,43 (дд, $J = 4,3, 8,8$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,36-7,21 (м, 8H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,75 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,94-1,92 (м, 1H), 1,63-1,62 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,20-1,17 (м, 1H); МС: 568,8 (M-1) <sup>-</sup> .
3/3	 1/7		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,21 (дд, $J = 4,5, 9,0$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,31-7,26 (м, 3H), 7,17 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J = 2,5, 9,0$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J = 2,0, 8,0$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,93 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,79 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,54-3,47 (м, 1H), 2,32 (с, 3H); МС: 577,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/4	 1/8		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ : 8,36 (дд, $J = 4,3, 8,8$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,25-7,17 (м, 4H), 6,84 (дд, $J = 2,5, 8,5$ Гц, 1H), 6,75-6,70 (м, 2H), 6,55 (дд, $J = 1,8, 8,3$ Гц, 1H), 6,19 (т, $J = 55,0$ Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,99-3,82 (м, 4H), 3,58-3,52 (м, 1H), 2,38 (с, 3H); МС: 597,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/5	 1/9		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 12,64 (шс, 1H), 9,31 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 4,0, 9,0$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J = 1,3, 4,8$ Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 5H), 7,14-7,06 (м, 3H), 6,60 (шс, 1H), 6,46 (дд, $J = 1,8, 8,3$ Гц, 1H), 6,20 (шс, 1H), 3,87 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,54-3,48 (м, 1H), 2,33 (с, 3H); МС:

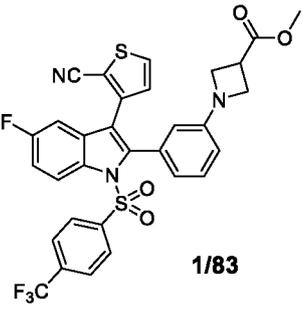
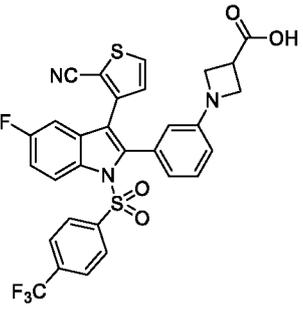
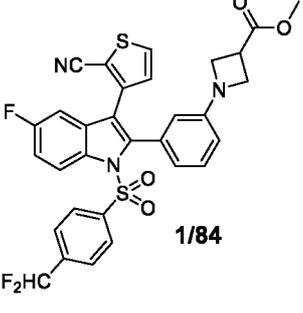
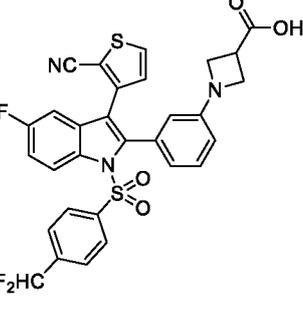
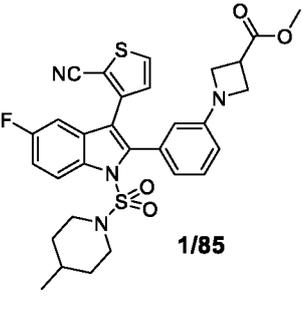
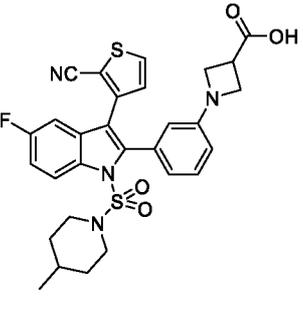
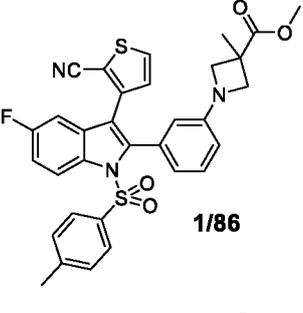
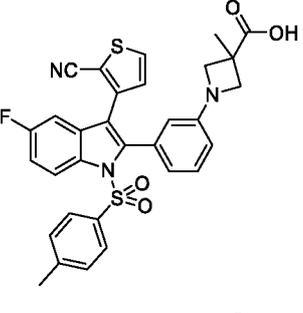
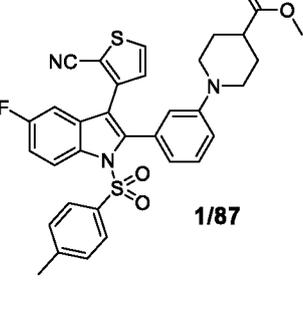
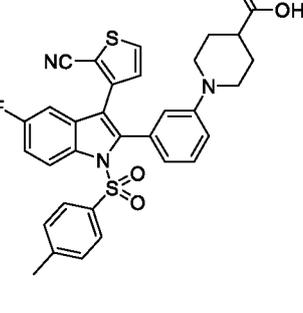
№	исходное вещество	структура	аналитические данные 575,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/6	 1/10		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,23 (дд, J = 4,5, 9,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 5H), 7,14 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,63-6,60 (м, 2H), 6,45 (дд, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,89-3,73 (м, 5H), 3,54-3,48 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); МС: 591,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/7	 1/11		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,69 (шс, 1H), 11,24 (с, 1H), 8,25 (дд, J = 4,3, 9,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 6H), 7,13 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,60-6,57 (м, 1H), 6,45 (дд, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,91-3,87 (м, 2H), 3,79-3,75 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 1H), 2,32 (м, 3H); МС: 590,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/8	 1/12		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,28 (дд, J = 4,8, 9,3 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,94 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,47 (дд, J = 1,3, 8,3 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,86 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,75 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,28 (с, 3H); МС: 569,8 (M-1) <sup>-</sup> .
3/9	 1/13		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,28 (дд, J = 4,5, 9,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 4H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 6,93 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,45 (дд, J = 1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 3,74 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,34-3,30 (м, 1H); МС: 557,9 (M+1) <sup>+</sup> .
3/10	 1/14		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,28 (дд, J = 4,0, 9,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,16-7,11 (м, 2H), 6,94 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,48 (дд, J = 1,5, 8,0 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,89 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 3,77 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,49-3,44 (м, 1H), 2,63 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,12 (т, J = 7,5 Гц, 3H); МС: 586,8 (M+1) <sup>+</sup> .

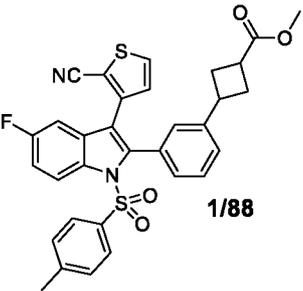
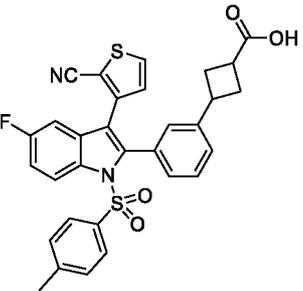
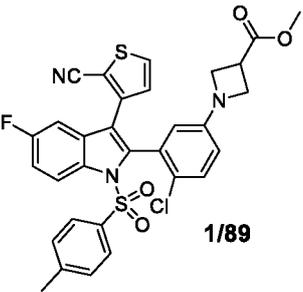
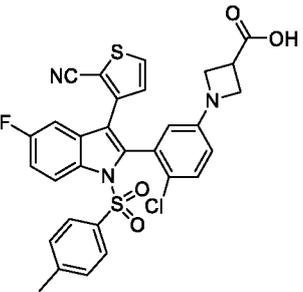
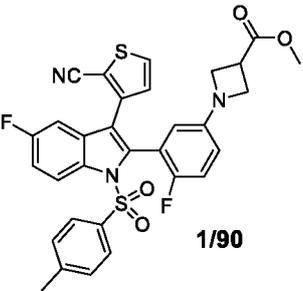
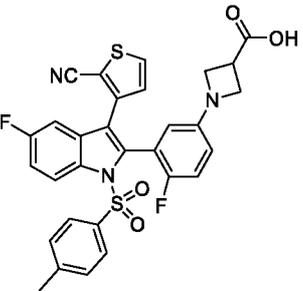
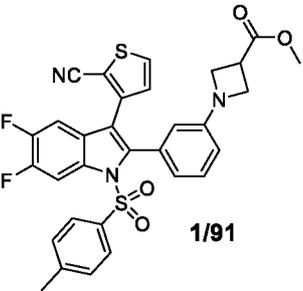
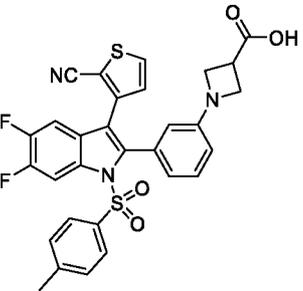
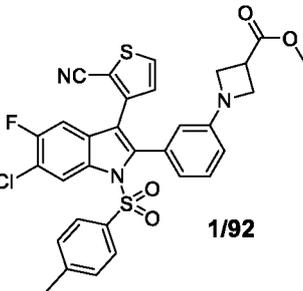
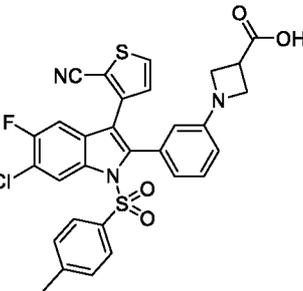
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 11	 <p>1/15</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,28 (дд, J = 4,3, 9,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,52-7,23 (м, 4H), 7,15-7,12 (м, 2H), 6,95 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,49-6,48 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,90 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,79 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,46-3,41 (м, 1H); МС: 623,7 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 12	 <p>1/16</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,28 (дд, J = 4,5, 9,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 3H), 7,27 (с, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,94 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,46 (дд, J = 1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,84 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,74 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,88-2,80 (м, 4H), 2,02-1,97 (м, 2H); МС: 598,2 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 13	 <p>1/17</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,38 (дд, J = 4,0, 9,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06-7,96 (м, 4H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,46 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 2H), 6,95 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 3,69-3,59 (м, 4H), 3,42-3,32 (м, 1H); МС: 608,2 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 14	 <p>1/18</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,16 (дд, J = 4,5, 9,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,36-7,17 (м, 4H), 7,05 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,45-6,40 (м, 2H), 5,97 (с, 1H), 3,79 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,36 (с, 3H); МС: 589,9 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 15	 <p>1/19</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,42 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,83 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,42-7,39 (м, 2H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 2,35 (с, 3H); МС: 576,7 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 16	 <p>1/20</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,07 (шс, 1H), 8,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 2,97 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,09 (с, 6H); МС: 559,0 (M-1) <sup>-</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 17	 1/21		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,26 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,54-7,32 (м, 8H), 7,04 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,75-1,70 (м, 1H), 1,39-1,35 (м, 1H), 1,20-1,15 (м, 1H); МС: 562,1 ( $\text{M}+18$ ) $^+$ .
3/ 18	 1/22		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,65-7,49 (м, 3H), 7,43-7,21 (м, 9H), 6,96 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J = 20,0$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H); МС: 524,6 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
3/ 19	 1/24		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,47 (шс, 1H), 8,25 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 20,0$ Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 4H), 7,42-7,32 (м, 4H), 7,23 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 6,18 (д, $J = 20,0$ Гц, 1H), 2,31 (с, 3H); МС: 530,7 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
3/ 20	 1/25		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,39 (шс, 1H), 8,29 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 9H), 7,06 (с, 1H), 6,92 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,36 (с, 6H); МС: 563,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .
3/ 21	 1/29		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,26 (дд, $J = 4,5, 9,0$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 1,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,15 (дд, $J = 2,8, 8,8$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 3,48 (д, $J = 12,5$ Гц, 2H), 2,53-2,48 (м, 2H), 1,47 (д, $J = 12,5$ Гц, 2H), 1,33-1,28 (м, 1H), 0,86-0,77 (м, 5H); МС: 633,9 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
3/ 22	 1/30		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 4,5, 9,0$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J = 1,5, 7,5$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 3H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,29-6,95 (м, 4H); МС: 632,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .

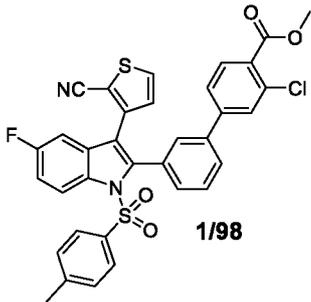
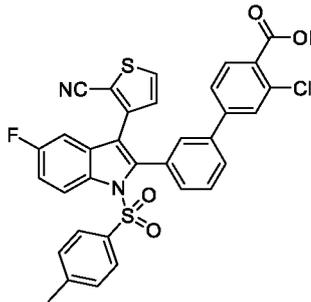
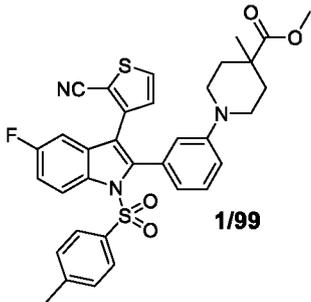
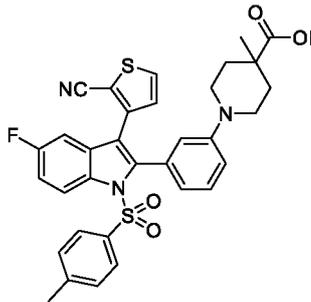
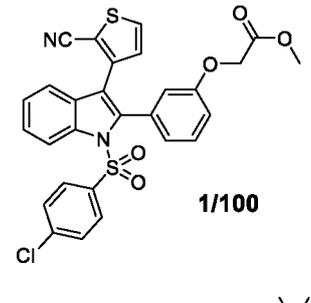
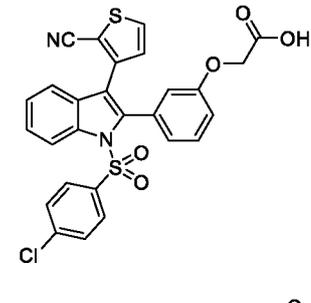
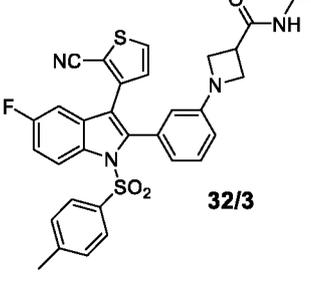
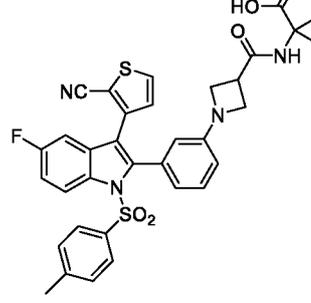
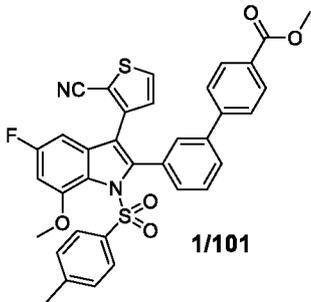
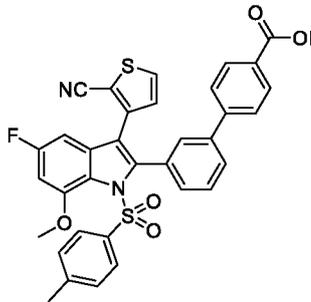
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 23	 <b>1/31</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 13,41 (шс, 1H), 8,31 (дд, $J = 4,5, 9,0$ Гц, 1H), 8,04-7,95 (м, 3H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,42-7,34 (м, 4H), 7,26-7,18 (м, 3H), 7,03 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,08 (с, 3H); МС: 642,9 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 24	 <b>1/73</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,29-8,26 (м, 1H), 8,01 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,26 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,97 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 2,35-2,30 (м, 1H), 1,70 (с, 1H), 1,41-1,37 (м, 1H), 1,17 (с, 1H); МС: 575,0 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 25	 <b>1/74</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,66 (шс, 1H), 8,31-8,26 (м, 1H), 7,76 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 6H), 7,20-7,15 (м, 2H), 6,60 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,53-6,49 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,92 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,79 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,54-3,50 (м, 1H), 2,34 (с, 3H); МС: 572,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 26	 <b>1/75</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,42-8,39 (м, 1H), 7,72 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,28-7,14 (м, 5H), 6,65 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,66-6,64 (м, 1H), 6,60-6,57 (м, 1H), 6,35 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,01 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,91 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,54-3,50 (м, 1H), 2,38 (с, 3H); МС: 556,2 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 27	 <b>1/76</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,23-8,19 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 6H), 7,14 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,84-6,81 (м, 1H), 6,66-6,62 (м, 1H), 6,55 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,45-6,42 (м, 1H), 6,16 (с, 3H), 3,90-3,85 (м, 2H), 3,77-3,73 (м, 2H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 2H), 2,48-2,33 (м, 2H), 2,31 (с, 1H); МС: 591,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 28	 <b>1/77</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,40-8,37 (м, 1H), 7,54 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,25-7,19 (м, 4H), 7,05-7,03 (м, 1H), 6,75 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,67-6,59 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,95-3,92 (м, 2H), 3,60-3,57 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,33 (с, 3H); МС: 618,0 (M+1) <sup>+</sup> .

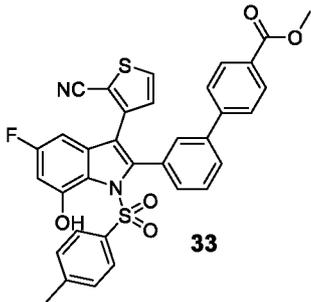
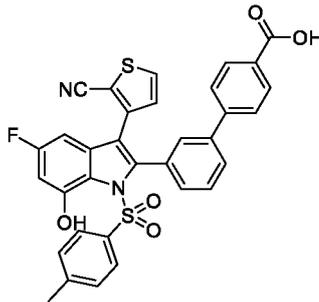
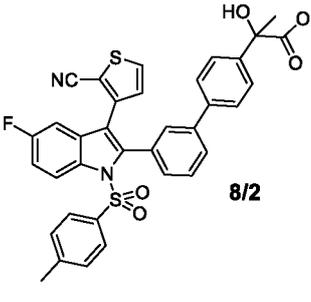
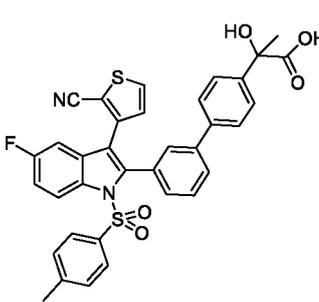
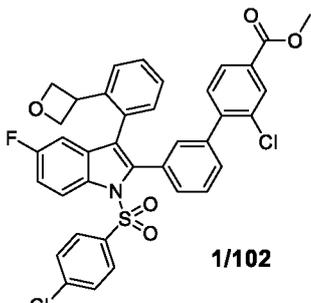
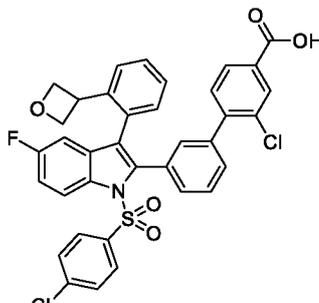
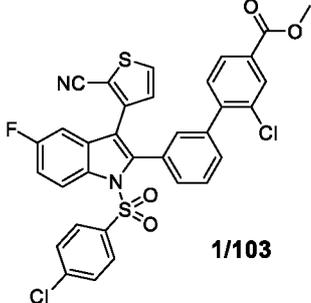
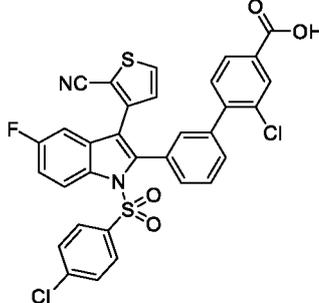
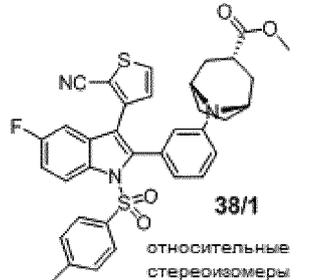
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
C3/ 29	 <p><b>C178</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41-8,38 (м, 1H), 7,63 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 7,30-7,21 (м, 5H), 6,68-6,61 (м, 2H), 6,18 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,03-3,99 (м, 2H), 3,93-3,89 (м, 2H), 3,56-3,53 (м, 1H), 2,37 (с, 3H); МС: 572,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 30	 <p><b>179</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,35-8,32 (м, 1H), 7,62 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 7H), 6,78-6,75 (м, 1H), 6,66 (шс, 2H), 6,51-6,48 (м, 1H), 3,98-3,79 (м, 4H), 3,55-3,50 (м, 1H), 2,37 (с, 3H); МС: 615,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 31	 <p><b>180</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,27-8,23 (м, 1H), 7,62 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 5H), 7,20 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,63-6,56 (м, 2H), 6,38 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 6,05-6,01 (м, 1H), 4,41-4,13 (м, 4H), 3,82-3,79 (м, 2H), 3,70-3,66 (м, 2H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 2,33 (с, 3H); МС: 597,2 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 32	 <p><b>181</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,29-8,26 (м, 1H), 7,98 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,37-7,31 (м, 3H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,94 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J = 8,1, 1,8$ Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,88 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 3,77 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,47-3,43 (м, 1H), 2,33 (с, 3H); МС: 569,7 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 33	 <p><b>182</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,30-8,26 (м, 1H), 7,98 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,35 (тд, $J = 9,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 7,02 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,90 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 3,77-3,80 (м, 5H), 3,48-3,44 (м, 1H); МС: 578,8 (M+1) <sup>+</sup> .

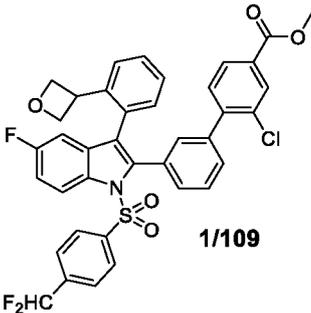
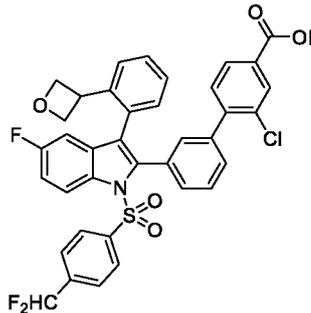
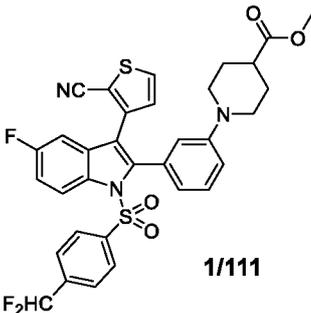
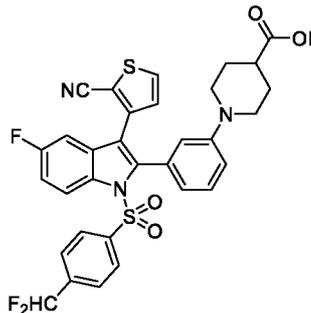
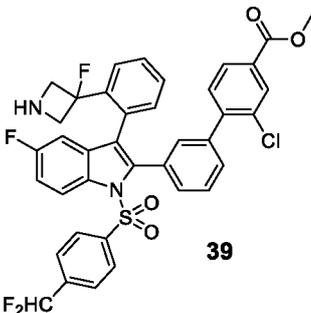
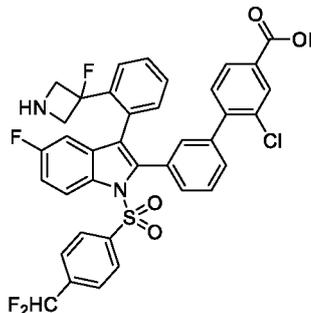
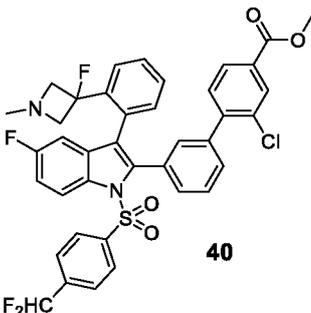
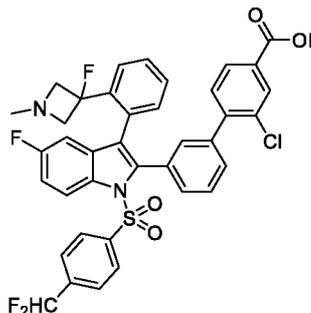
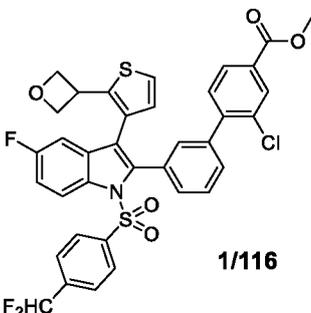
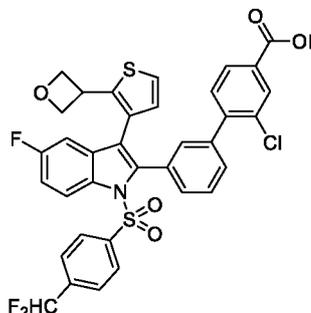
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 34	 <p>1/83</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,31-8,28 (м, 1H), 7,99 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,39 (тд, $J = 9,1, 2,5$ Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,94 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,54-6,47 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 3,89 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,44-3,47 (м, 1H); МС: 625,8 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 35	 <p>1/84</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,30-8,27 (м, 1H), 7,99 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,65 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 2H), 7,09 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,88 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 3,77 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,42-3,48 (м, 1H); МС: 607,8 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 36	 <p>1/85</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,24-8,21 (м, 1H), 7,79 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 7,11 (дд, $J = 8,7, 2,5$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,56-6,53 (м, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,50-3,56 (м, 1H), 3,47 (д, $J = 12,9$ Гц, 2H), 2,48 (т, $J = 11,7$ Гц, 2H), 1,49 (дд, $J = 13,0, 2,1$ Гц, 2H), 1,39-1,26 (м, 1H), 0,90-0,76 (м, 5H); МС: 579,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 37	 <p>1/86</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,77 (с, 1H), 8,27 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,45-7,28 (м, 5H), 7,19-7,08 (м, 2H), 6,95 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,59-6,57 (м, 1H), 6,51-6,47 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,92 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,54 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,52 (с, 3H); МС: 586,2 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 38	 <p>1/87</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,40 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,41-7,57 (м, 3H), 7,35-7,20 (м, 5H), 7,10-6,98 (м, 3H), 3,73-3,69 (м, 2H), 3,47-3,41 (м, 2H), 2,80-2,67 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,26 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,13-1,98 (м, 2H); МС: 600,2 (M+1) <sup>+</sup> .

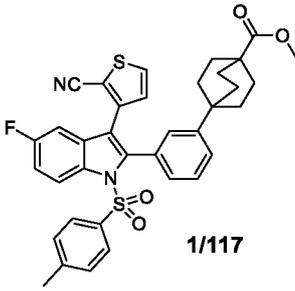
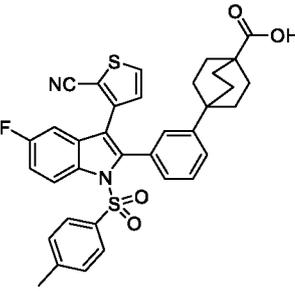
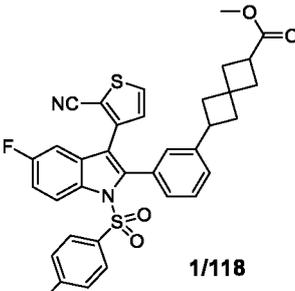
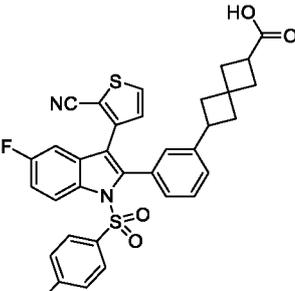
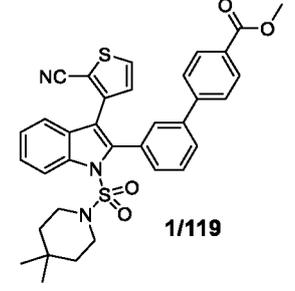
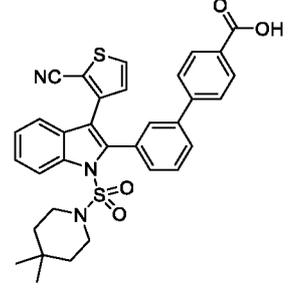
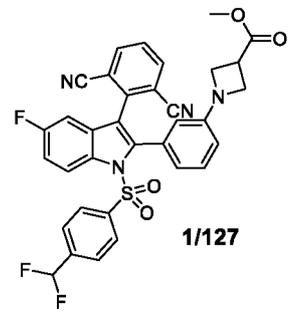
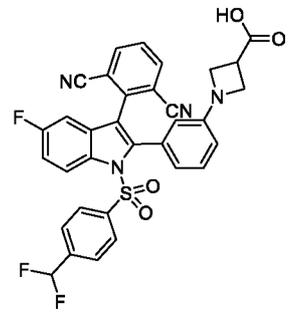
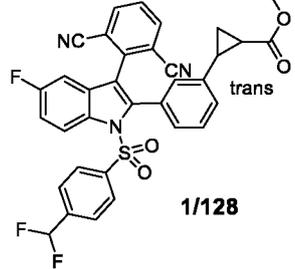
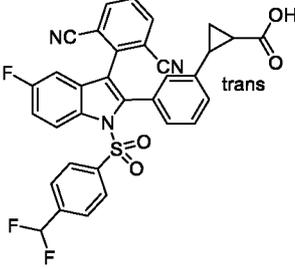
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 39	 <b>1/88</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,14 (с, 1H), 8,30 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,43-7,20 (м, 7H), 7,17-7,08 (м, 2H), 7,06-6,91 (м, 2H), 3,62-3,29 (м, 1H), 3,10-2,92 (м, 1H), 2,50-2,39 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,24-2,02 (м, 2H); МС: 568,7 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 40	 <b>1/89</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,68 (с, 1H), 8,28 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,28-7,17 (м, 2H), 6,94 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,54 (дд, $J = 8,7, 2,8$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 4,02-3,93 (м, 2H), 3,90-3,77 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 1H), 2,36 (с, 3H); МС: 606,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 41	 <b>1/90</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,30 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,20-7,12 (м, 3H), 7,05 (дд, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,56-6,49 (м, 1H), 6,39-6,35 (м, 1H), 4,12-3,98 (м, 4H), 3,63-3,55 (м, 1H), 2,35 (с, 3H); МС: 590,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 42	 <b>1/91</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,34-8,29 (м, 1H), 7,78 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,34-7,15 (м, 6H), 6,87 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J = 1,5$ Гц, 1,0 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,00 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,89 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,58-3,54 (м, 1H), 2,38 (с, 3H); МС: 589,7 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 43	 <b>1/92</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,69 (шс, 1H), 8,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 5H), 7,14 (т, $J = 9,5$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,55-6,48 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 3,89 (т, $J = 9,5$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,54-3,49 (м, 1H), 2,34 (с, 3H); МС: 606,1 (M+1) <sup>+</sup> .

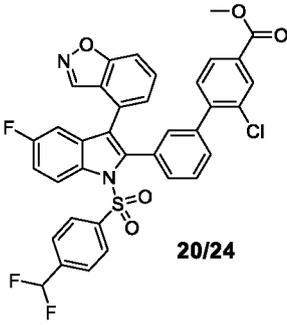
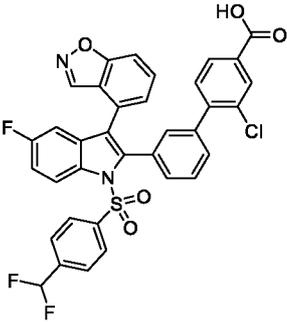
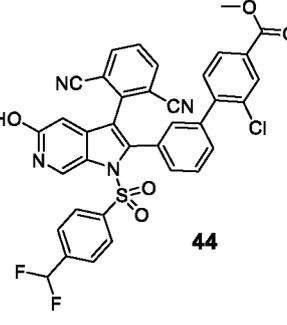
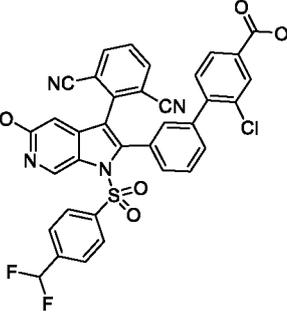
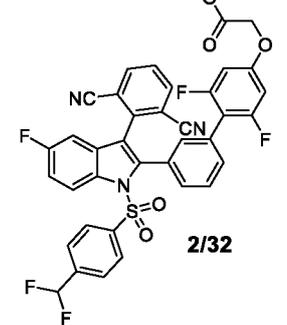
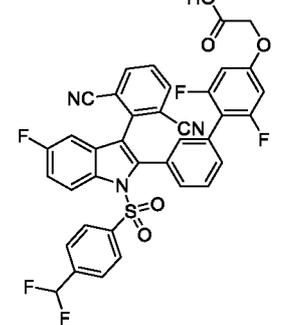
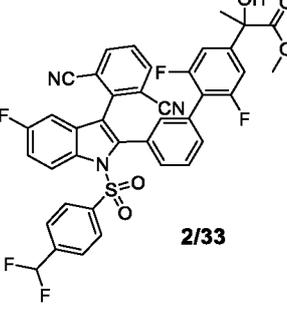
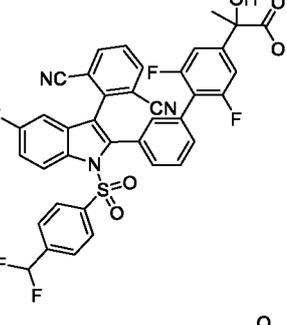
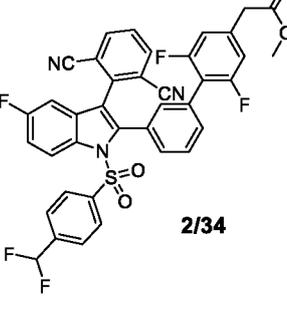
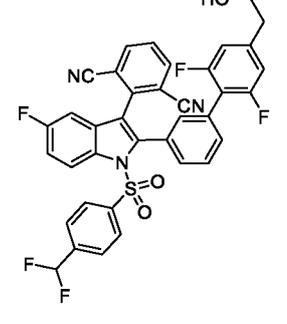
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 44	 1/93		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,28 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 2,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,35-7,31 (м, 3H), 7,13 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,50-6,46 (м, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,89-3,86 (м, 2H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,33 (с, 3H); МС: 587,8 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 45	 1/94		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,46 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,46 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,16 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J = 1,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,93-3,87 (м, 2H), 3,80-3,75 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 1H), 2,35 (с, 3H); МС: 579,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 46	 1/95		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,12 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 5H), 7,13 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,96 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J = 1,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,90-3,86 (м, 2H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); МС: 567,8 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 47	 1/96		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,81 (с, 1H), 8,33-8,29 (м, 1H), 8,10-8,03 (м, 3H), 7,85 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,42-7,32 (м, 4H), 7,27 (д, $J = 10,0$ Гц, 2H), 7,21 (дд, $J = 3,0, 3,5$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3H); МС: 594,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 48	 1/97		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ : 8,43-8,40 (м, 1H), 8,08 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 3H), 7,38 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 3H), 7,15 (д, $J = 10,0$ Гц, 2H), 7,08-6,96 (м, 3H), 2,24 (с, 3H); МС: 624,7 (M-1) <sup>-</sup> .

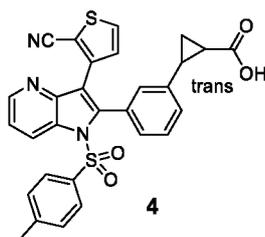
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 49	 <p>1/98</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,44-8,40 (м, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,72 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 5H), 7,18 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H); МС: 624,7 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 50	 <p>1/99</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,41 (шс, 1H), 8,29-8,25 (м, 1H), 7,98 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 5H), 7,20-7,12 (м, 2H), 7,02-6,95 (м, 2H), 6,72-6,65 (м, 2H), 3,33-3,30 (м, 2H), 2,83-2,79 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,01-1,99 (м, 2H), 1,48-1,43 (м, 2H), 1,16 (с, 3H); МС: 614,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 51	 <p>1/100</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 13,03 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 3H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,28 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,87 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,63 (с, 2H); МС: 549,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 52	 <p>32/3</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,24 (с, 1H), 8,28 (дд, J = 9,2, 4,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,98 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37-7,29 (м, 3H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,93 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 6,57-6,55 (м, 1H), 6,48-6,45 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,87-3,83 (м, 2H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,52-3,39 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,36 (с, 6H); МС: 657,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 53	 <p>1/101</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 13,00 (с, 1H), 8,08 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 4H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 3H), 7,08 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 11,4, 2,1 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 3,80 (с, 1H), 2,33 (с, 3H); МС: 623,0 (M+1) <sup>+</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 54	 <b>33</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 13,02 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,60-7,38 (м, 6H), 7,30-7,21 (м, 3H), 7,02 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J = 10,9, 2,3$ Гц, 1H), 6,51 (дд, $J = 8,1, 2,4$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H); МС: 609,2 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 55	 <b>8/2</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 12,74 (шс, 1H), 8,30 (дд, $J = 9,0, 5,0$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,49-7,34 (м, 7H), 7,27-7,16 (м, 4H), 7,05 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,83 (шс, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,65 (с, 3H); МС: 634,8 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 56	 <b>1/102</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 13,39 (с, 1H), 8,27-8,24 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,64-7,25 (м, 12H), 7,11 (с, 1H), 7,01 (шс, 1H), 6,75-6,73 (м, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 4,17-4,13 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 1H); МС: 670,0 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 57	 <b>1/103</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,30-8,27 (м, 1H), 8,04 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 4H), 7,45-7,38 (м, 5H), 7,21-7,19 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,04 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H); МС: 644,9 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 58	 <b>38/1</b> относительные стереоизомеры	 <b>38/1</b> относительные стереоизомеры	$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ : 8,40 (дд, $J = 9,5, 4,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,27-7,16 (м, 4H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 6,80 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,16-4,13 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 4H), 1,57-1,54 (м, 2H); МС: 626,2 (M+1) <sup>+</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 59	 <p>1/109</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41-8,38 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60-7,32 (м, 8H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,15-6,97 (м, 2H), 6,77 (т, J = 55,5 Гц, 1H), 6,69-6,66 (м, 1H), 4,53-4,43 (м, 2H), 4,35-4,29 (м, 2H), 3,72-3,64 (м, 1H); МС: 686,0 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 60	 <p>1/111</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (дд, J = 9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,32-7,15 (м, 2H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,88 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,81 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 6,73-6,67 (м, 2H), 3,53-3,50 (м, 2H), 2,76-2,70 (м, 2H), 2,49-2,32 (м, 1H), 1,98-1,96 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 2H); МС: 634,0 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 61	 <p>39</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) $\delta$ : 8,38-8,34 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 4H), 7,63-7,23 (м, 9H), 7,14-6,72 (м, 3H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,52-2,98 (м, 3H); МС: 705,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 62	 <p>40</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,43 (дд, J = 9,2, 4,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (шс, 1H), 7,76-7,14 (м, 14H), 6,93-6,63 (м, 2H), 4,61-3,78 (м, 4H), 2,81 (с, 3H); МС: 719,0 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 63	 <p>1/116</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,40-8,36 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,58-7,23 (м, 11H), 6,85-6,80 (м, 2H), 6,75 (т, J = 55,5 Гц, 1H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,58-4,54 (м, 1H), 4,25-4,12 (м, 1H), 4,10-4,09 (м, 1H), 3,89-3,86 (м, 1H); МС: 691,9 (M-1) <sup>-</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 64	 <p>1/117</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 11,11 (шс, 1H), 8,30 (дд, $J = 4,5$ , 9,5 Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,39-6,94 (м, 11H), 2,13 (с, 3H), 1,79-1,76 (м, 6H), 1,65-1,62 (м, 6H); МС: 622,8 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 65	 <p>1/118</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,29 (дд, $J = 4,3$ , 9,3 Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,39-6,91 (м, 11H), 3,33-3,26 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 1H), 2,41-1,81 (м, 11H); МС: 608,8 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 66	 <p>1/119</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,28-8,14 (м, 3H), 7,72-7,37 (м, 11H), 6,79-6,77 (м, 1H), 2,96-2,93 (м, 4H), 1,16-1,10 (м, 4H), 0,75 (с, 6H); МС: 593,7 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 67	 <p>1/127</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,43 (дд, $J = 9,3$ , 4,8 Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,70 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,32 (дт, $J = 2,5$ , 9,3 Гц, 1H), 7,12 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J = 2,5$ , 8,5 Гц, 1H), 6,80 (т, $J = 55,8$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,53 (дд, $J = 1,5$ , 8,0 Гц, 1H), 6,21 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 3,96 (шс, 2H), 3,85 (шс, 2H), 3,57-3,51 (м, 1H); МС: 727,2 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 68	 <p>1/128</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 9,4$ , 4,4 Гц, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,71 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,35-7,21 (м, 3H), 7,05-6,84 (м, 4H), 2,42-2,34 (м, 1H), 1,70-1,19 (м, 3H); МС: 610,0 (M-1) <sup>-</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
3/ 69	 <p><b>20/24</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,38 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 8H), 7,39 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J = 2,5, 9,2$ Гц, 1H), 7,26 (шс, 1H), 7,10-6,59 (м, 4H); МС: 670,9 (M-1) <sup>-</sup> .
3/ 70	 <p><b>44</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,57 (с, 1H), 8,09-8,07 (м, 3H), 8,00 (дд, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,61-7,43 (м, 7H), 7,36 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,70 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H); МС: 681,1 (M+1) <sup>+</sup> .
3/ 71	 <p><b>2/32</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 4,3, 9,3$ Гц, 1H), 8,07-7,97 (м, 2H), 7,70 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 7H), 7,34 (дт, $J = 2,5, 9,0$ Гц, 1H), 6,94-6,91 (м, 2H), 6,70-6,65 (м, 2H), 6,68 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 4,71 (с, 2H); МС: 712,0 (M-H) <sup>-</sup> .
3/ 72	 <p><b>2/33</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 8,17-7,92 (м, 2H), 7,71 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 7H), 7,36-7,29 (м, 3H), 6,95-6,92 (м, 2H), 6,65 (т, $J = 55,8$ Гц, 1H), 1,75 (с, 3H); МС: 726,0 (M-H) <sup>-</sup> .
3/ 73	 <p><b>2/34</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45 (дд, $J = 4,3, 9,3$ Гц, 1H), 8,07-8,02 (м, 2H), 7,71 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 7H), 7,34 (дт, $J = 2,5, 9,5$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,66 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 3,68 (с, 2H); МС: 652,0 (M-CO <sub>2</sub> H) <sup>-</sup> .

**Пример 4**

транс-2-(3-(3-(2-Цианотиофен-3-ил)-1-тозил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбоновая кислота (4)

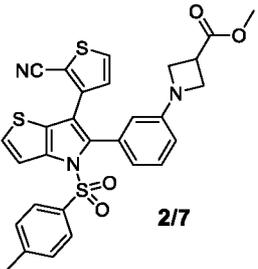
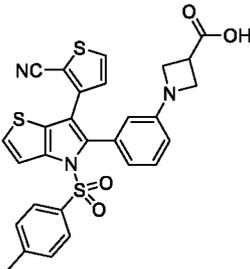
- 5 Смесь соединения **2/4** (178 мг, 0,32 ммоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (67 мг, 1,62 ммоль) в ТГФ (4,1 мл), MeOH (4,1 мл) и воде (0,81 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, доводили до pH = 3 с помощью 1 н. HCl, концентрировали, разбавляли EA (50 мл) и промывали водой (3 x 5 мл) и насыщенным соевым раствором (5 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в ДМФА (2,5 мл),
- 10 фильтровали и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ с получением соединения **4** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,90 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,60 (дд, J = 4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 6H), 7,15-7,13 (м, 1H), 6,95 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 2,39-2,38 (м, 4H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,55-1,51 (м, 1H), 1,25 (шс, 1H); MS: 540,1 (M+1)<sup>+</sup>.

15

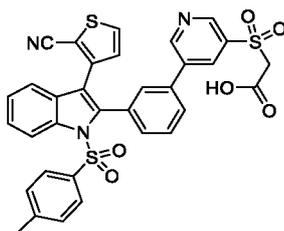
**Примеры 4/1 – 4/3**

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 4, используя соответствующее исходное вещество.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
4/1	 2/5	 транс	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 9,84 (с, 1H), 8,65 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 6H), 7,12 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 2,42-2,36 (м, 4H), 1,76-1,73 (м, 1H), 1,54-1,51 (м, 1H), 1,23 (шс, 1H); MS: 540,1 (M+1) <sup>+</sup> .
4/2	 2/6	 транс	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,51 (дд, J = 1,5, 5,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 1,5, 8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 5,3, 7,7 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 4H), 7,21 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,89 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,80-1,78 (м, 1H), 1,56-1,52 (м, 1H), 1,30-1,29 (м, 1H); MS: 540,0 (M+1) <sup>+</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
4/3	 <b>2/7</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,91 (д, $J$ = 5,5 Гц, 1H), 7,68 (д, $J$ = 5,5 Гц, 1H), 7,61-7,60 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 4H), 7,15 (т, $J$ = 7,8 Гц, 1H), 6,81 (д, $J$ = 4,5 Гц, 1H), 6,53-6,50 (м, 2H), 6,13 (д, $J$ = 1,5 Гц, 1H), 3,90 (т, $J$ = 7,8 Гц, 2H), 3,76 (т, $J$ = 6,3 Гц, 2H), 3,53-3,49 (м, 1H), 2,35 (с, 3H); МС: 560,0 (M+1) $^+$ .

### Пример 5



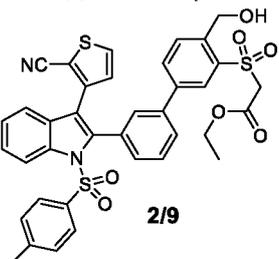
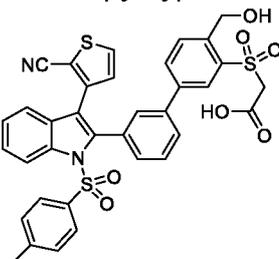
### 2-((5-(3-(3-(2-Цианотиофен-3-ил)-1-тозил-1H-индол-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (5)

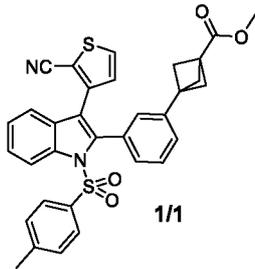
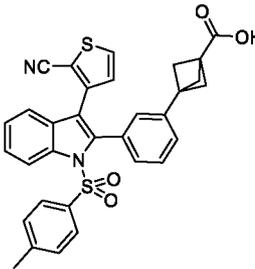
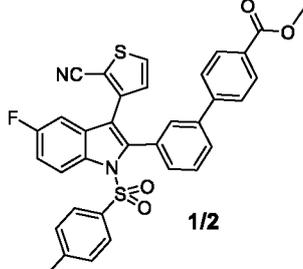
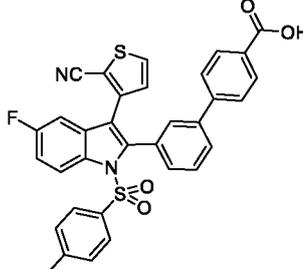
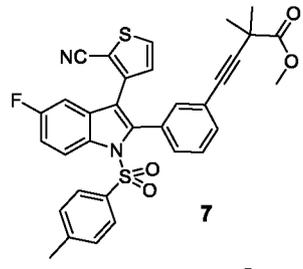
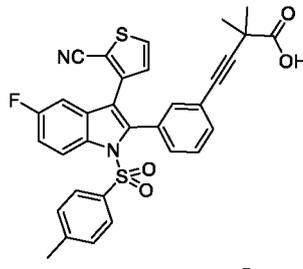
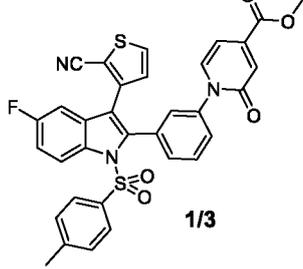
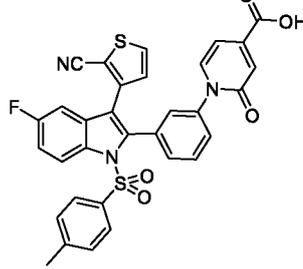
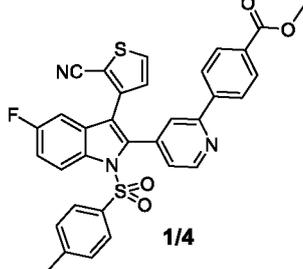
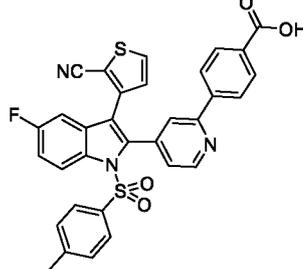
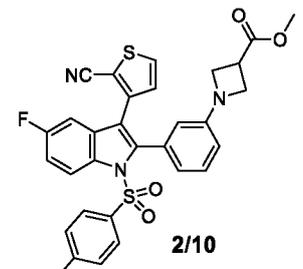
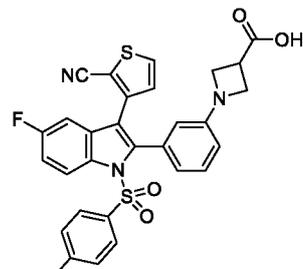
5 К смеси соединения **2/8** (110 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли LiOH (2 М, 0,3 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали 1 н. раствором HCl и экстрагировали EA (3 х). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 10 фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **5** в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 9,09 (д,  $J$  = 2,0 Гц, 1H), 9,03 (д,  $J$  = 2,0 Гц, 1H), 8,44-8,42 (м, 2H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,57-7,39 (м, 6H), 7,33 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,20 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,06 (д,  $J$  = 4,5 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС: 554,1 (M+1) $^+$ .

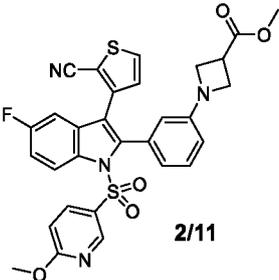
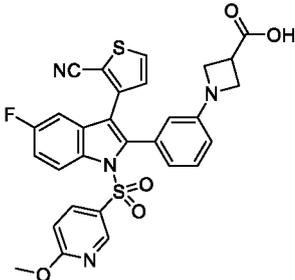
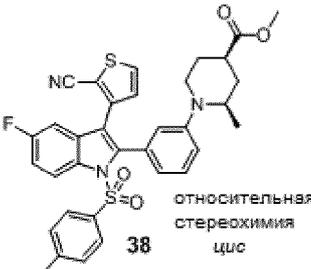
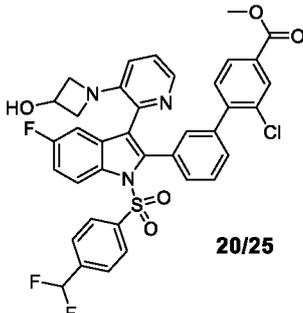
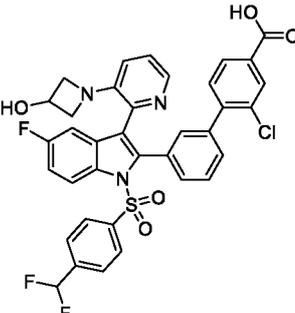
15

### Примеры 5/1 – 5/10

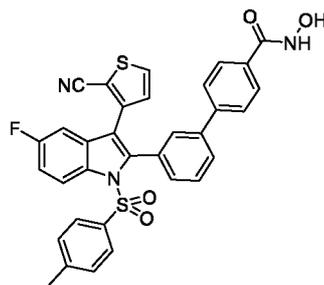
Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 5, используя соответствующее исходное вещество.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
5/1	 <b>2/9</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 13,30 (шс, 1H), 8,30 (д, $J$ = 8,5 Гц, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,92-7,86 (м, 2H), 7,77 (д, $J$ = 8,0 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 3H), 7,42-7,28 (м, 7H), 7,08 (д, $J$ = 5,5 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 2,26 (с, 3H); МС: 699,8 (M+18) $^+$ .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
5/2	 <p>1/1</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 12,43 (с, 1H), 8,27 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,38-7,22 (м, 9H), 6,98-6,95 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 6H); МС: 562,8 ( $M-1$ ) $^-$ .
5/3	 <p>1/2</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 13,05 (с, 1H), 8,31 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,04-8,02 (м, 3H), 7,80 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,44-7,33 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 3H), 7,19 (дд, $J = 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3H); МС: $m/z$ 590,6 ( $M-1$ ) $^-$ .
5/4	 <p>7</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 12,91 (шс, 1H), 8,27 (дд, $J = 9,3, 4,8$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 7H), 7,22-7,17 (м, 3H), 6,97 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,48 (с, 6H); МС: 583,1 ( $M+1$ ) $^+$ .
5/5	 <p>1/3</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,32-7,23 (м, 6H), 7,07 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H); МС: 609,9 ( $M+1$ ) $^+$ .
5/6	 <p>1/4</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,73 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 5H), 7,92 (с, 1H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,33-7,30 (м, 3H), 7,23 (дд, $J = 8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H); МС: 594,1 ( $M+1$ ) $^+$ .
5/7	 <p>2/10</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,28 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J = 6,8, 2,3$ Гц, 2H), 7,50 (дд, $J = 6,8, 1,8$ Гц, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 6,95 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,89 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 3,79 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,48-3,43 (м, 1H); МС: 589,6 ( $M-1$ ) $^-$ .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
5/8	 2/11		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,32-8,27 (м, 2H), 7,99 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,96-6,91 (м, 2H), 6,55 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,90-3,87 (м, 5H), 3,79 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,46-3,43 (м, 1H); МС: 586,7 (M-1) <sup>-</sup> .
5/9	 38 относительная стереохимия цис		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41-8,38 (м, 1H), 7,80 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 7H), 7,09 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,90 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,96-2,94 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,50-2,44 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 1H), 0,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H); МС: 614,0 (M+1) <sup>+</sup> .
5/10	 20/25		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,53 (дд, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,06-8,04 (м, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,70-7,14 (м, 13H), 6,77 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 4,37-4,27 (м, 1H), 3,78-3,36 (м, 3H), 3,24-3,20 (м, 1H); МС: 704,1 (M+1) <sup>+</sup> .

### Пример 6



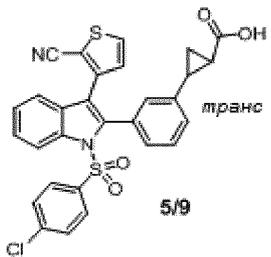
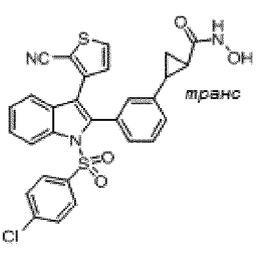
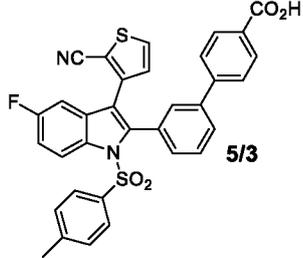
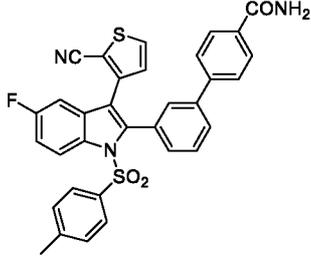
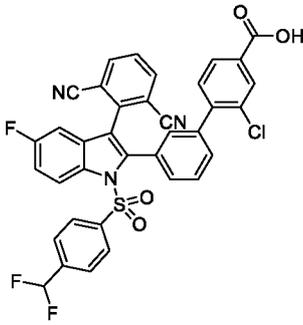
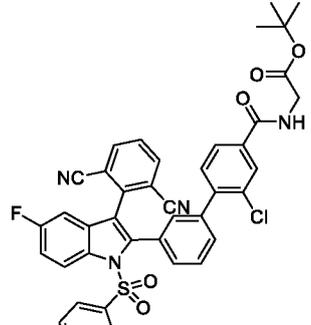
### 3'-(3-(2-Цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-2-ил)-N-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (6)

- 5 К смеси соединения 5/3 (120 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (27 мг, 0,40 ммоль), NATU (114 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (103 мг, 0,80 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли EA (40 мл) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл), 1 н. HCl (20 мл) и насыщенным солевым раствором
- 10 (30 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 6 в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,69 (шс, 1H), 9,15 (шс, 1H), 8,31 (дд,  $J = 9,3$ ,

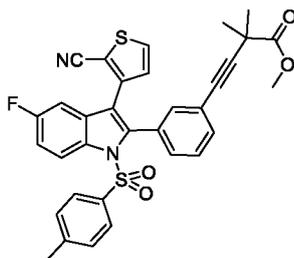
4,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,41-7,25 (м, 6H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H); МС: 605,8 (M-1)<sup>-</sup>.

## 5 Примеры 6/1 – 6/3

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 6, используя соответствующее исходное вещество.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
6/1			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,39 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,53-7,23 (м, 9H), 7,04-7,01 (м, 2H), 6,94 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,43-2,38 (м, 1H), 1,76-1,72 (м, 1H), 1,54-1,50 (м, 1H), 1,25-1,20 (м, 1H); МС: 574,1 (M+1) <sup>+</sup> .
6/2			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,29 (дд, J = 9,0, 4,0 Гц, 1H), 8,04-7,96 (м, 4H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,50-7,36 (м, 6H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 8,0, 2,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H); МС: 589,8 (M-1) <sup>-</sup> .
6/3			<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,43 (дд, J = 4,4, 9,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54-7,30 (м, 9H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (дд, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,67 (т, J = 55,4 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 1,51 (с, 9H); МС: 793,1 (M-1) <sup>-</sup> .

## Пример 7

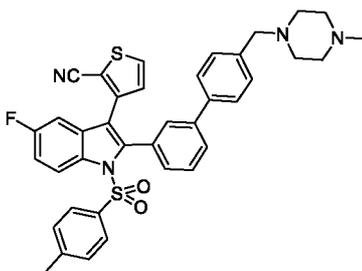


10

Метил 4-(3-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-2-ил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иноат (7)

К раствору соединения **1** (234 мг, 0,52 ммоль) в Et<sub>3</sub>N (1,5 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (47 мг), CuI (80 мг), PPh<sub>3</sub> (11 мг) и метил-2,2-диметилбут-3-иноат (78 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 4 часов, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 8:1) с получением соединения **7** в виде желтого твердого вещества.

### Пример 8



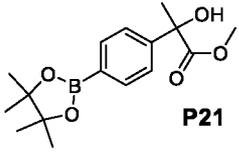
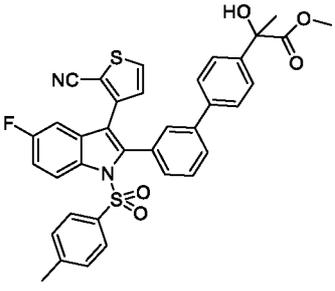
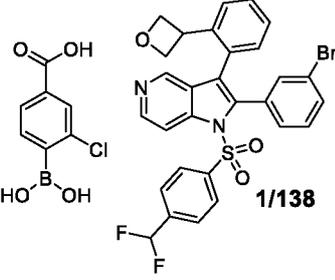
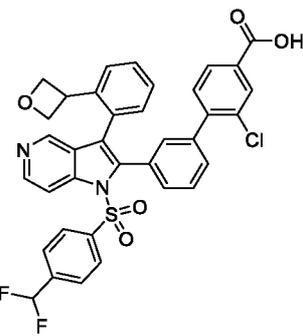
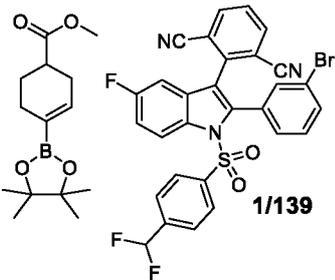
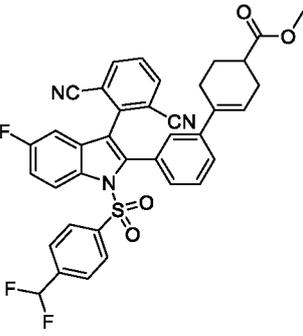
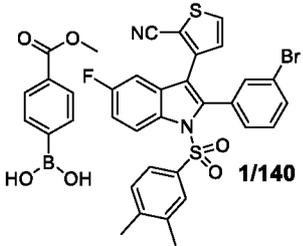
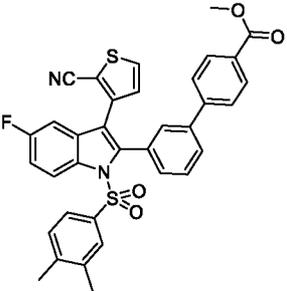
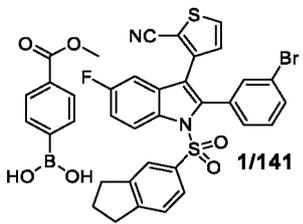
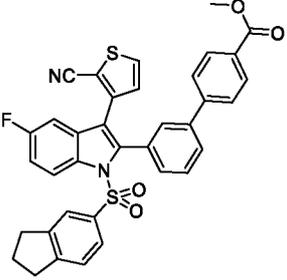
3-(5-Фтор-2-(4'-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-тозил-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (**8**)

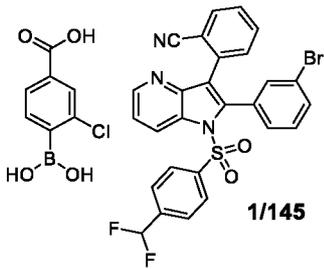
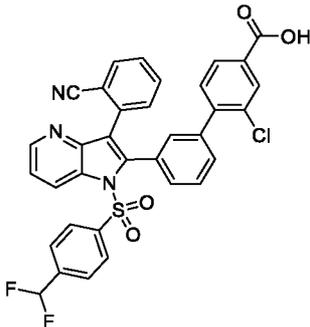
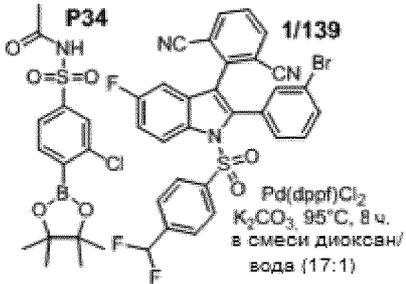
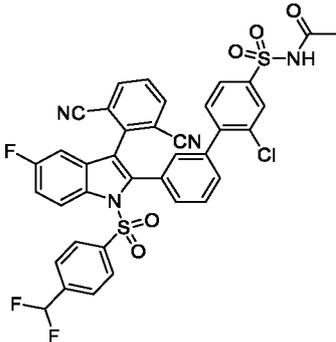
К раствору соединения **1** (250 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли (3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бороновую кислоту (116 мг, 0,50 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (293 мг, 0,90 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (52 мг, 50 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **8** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,43 (дд, J = 4,5, 9,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 5H), 7,31-7,15 (м, 7H), 7,06 (дд, J = 2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,61-2,48 (м, 8H), 2,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); МС: 661,0 (M+1)<sup>+</sup>.

### Примеры 8/1 – 8/8

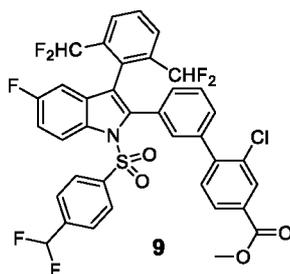
Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 8, используя соответствующие исходные вещества.

№	исходное вещество(а)	структура	аналитические данные
8/1			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,31 (дд, J = 4,5, 9,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 9H), 7,27-7,17 (м, 4H), 7,06 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,17 (с, 6H); МС: 606,0 (M+1) <sup>+</sup> .

№	исходное вещество(а)	структура	аналитические данные
8/2	 <p><b>P21</b></p>		
8/3	 <p><b>1/138</b></p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,60 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,76-7,08 (м, 13H), 6,74 (т, J = 55,5 Гц, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,53-4,49 (м, 1H), 4,41-4,37 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H); МС: 671,1 (M+1) <sup>+</sup> .
8/4	 <p><b>1/139</b></p>		
8/5	 <p><b>1/140</b></p>		
8/6	 <p><b>1/141</b></p>		

№	исходное вещество(а)	структура	аналитические данные
8/7	 <p>1/145</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,81 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,56 (дд, J = 4,8, 1,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65-7,04 (м, 13H), 6,70 (т, J = 55,5 Гц, 1H); МС: 640,2 (M+1) <sup>+</sup> .
8/8	 <p>1/139</p> <p>Реакция: Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 95°C, 8 ч. в смеси дioxсан/вода (17:1)</p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,42 (дд, J = 9,4, 4,2 Гц, 1H), 8,05-8,03 (м, 3H), 7,96 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 8,4, 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 8H), 7,32 (тд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,94 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,62 (т, J = 55,4 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H); МС: 757,0 (M-1) <sup>-</sup> .

### Пример 9



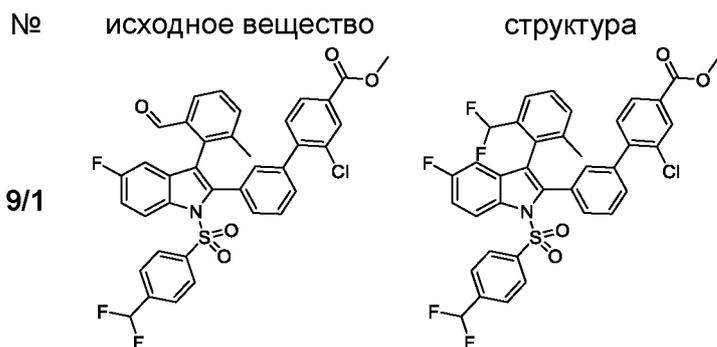
#### 5 Метил-3'-((3-(2,6-бис(дифторметил)фенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (9)

К раствору соединения 1/55 (180 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли DAST (209 мг, 1,30 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, выливали в ЕА (200 мл) и промывали Н<sub>2</sub>О (2 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ЕА:РЕ = 1:3) с получением соединения 9 в виде бесцветного маслянистого вещества.

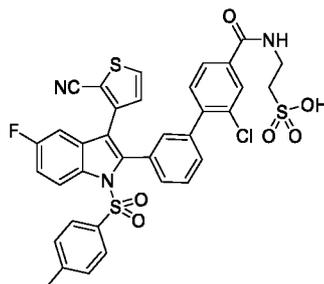
### Пример 9/1

15 Следующий пример получали таким же образом, как описано для примера 9, используя соответствующее исходное вещество.

№	исходное вещество	структура
---	-------------------	-----------



### Пример 10



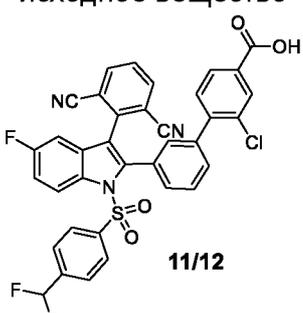
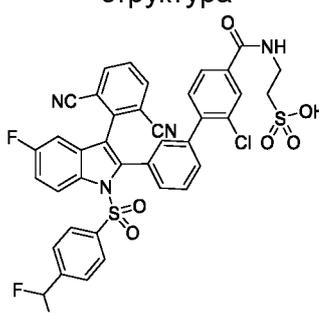
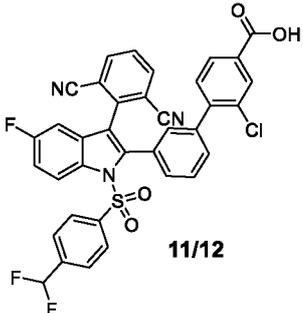
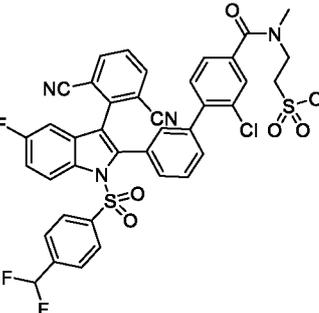
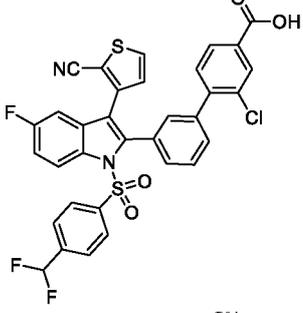
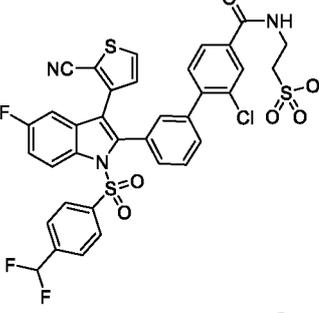
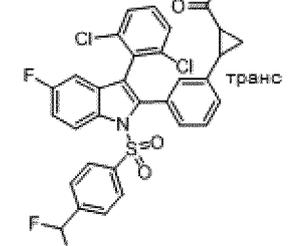
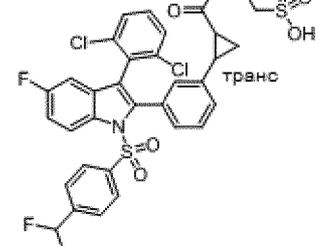
#### 2-(2-Хлор-3'-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамидо)этан-1-сульфоная кислота (10)

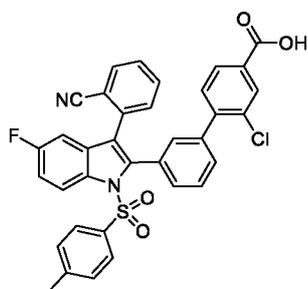
К раствору соединения **3/48** (100 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли EDCI (100 мг, 0,50 ммоль), DMAP (60 мг, 0,50 ммоль) и 2-аминоэтан-1-сульфовую кислоту (22 мг, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 1:4) с получением соединения **10** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,68 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 4,5, 9,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 1,8, 8,3 Гц, 1H), 7,54-7,17 (м, 10H), 7,03-7,01 (м, 2H), 3,56-3,52 (м, 2H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,21 (с, 3H); МС: 731,9 (M-1)<sup>-</sup>.

### Примеры 10/1 – 10/4

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 10, используя соответствующее исходное вещество.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
---	-------------------	-----------	----------------------

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
10/ 1	 <b>11/12</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45-8,43 (м, 1H), 8,07 (шс, 2H), 7,94 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55-7,43 (м, 7H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,95 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 3,84 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,13 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H); МС: 786,9 (M-1) <sup>-</sup> .
10/ 2	 <b>11/12</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,06 (шс, 2H), 7,72 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,59-7,47 (м, 9H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,02-6,58 (м, 3H), 3,97-3,77 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 5H); МС: 801,0 (M-1) <sup>-</sup> .
10/ 3			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,85-7,81 (м, 2H), 7,56-7,49 (м, 6H), 7,44 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,31 (тд, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 3,84 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,13 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H); МС: 768,0 (M-1) <sup>-</sup> .
10/ 4	 транс	 транс	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,37 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,40-7,35 (м, 3H), 7,26-7,14 (м, 4H), 6,95-6,64 (м, 3H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,00 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,33-2,28 (м, 1H), 1,64 (шс, 1H), 1,47-1,42 (м, 1H), 1,06 (шс, 1H); МС: 735,0 и 737,0 (M-1) <sup>-</sup> .

**Пример 11**

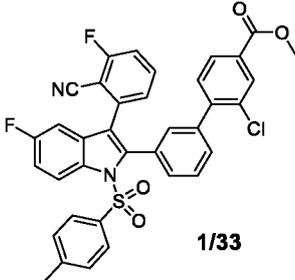
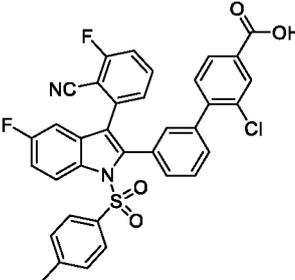
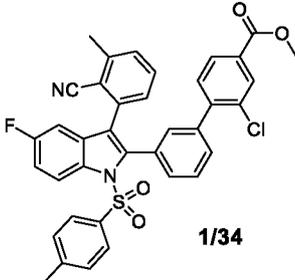
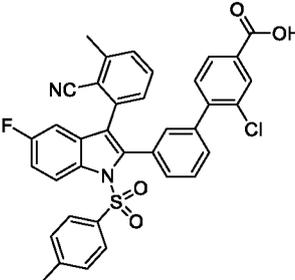
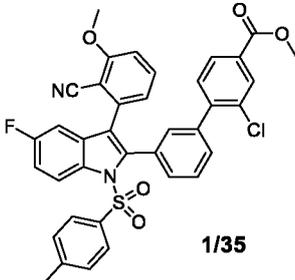
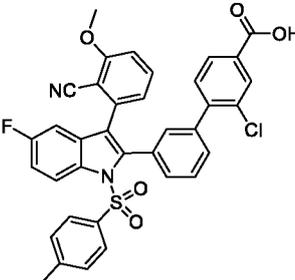
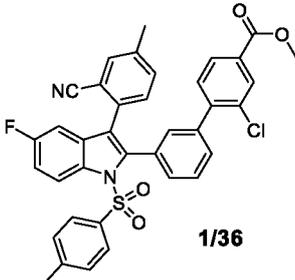
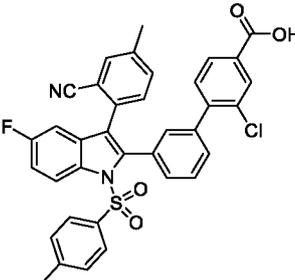
2-Хлор-3'-(3-(2-цианофенил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (11)

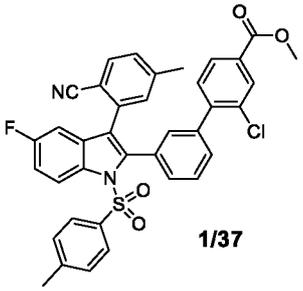
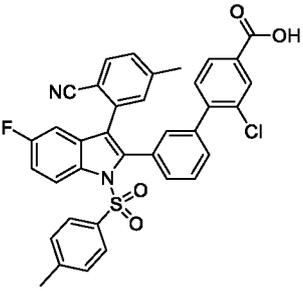
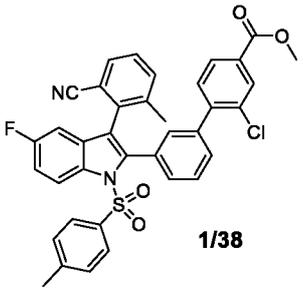
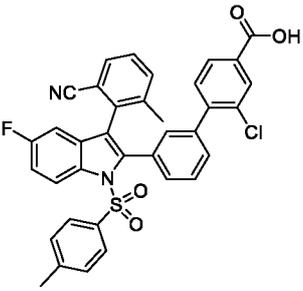
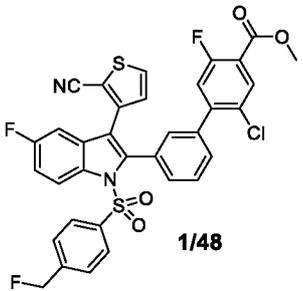
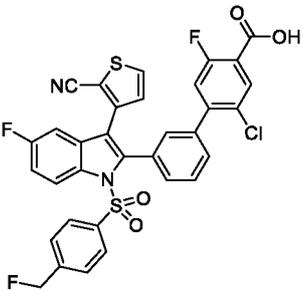
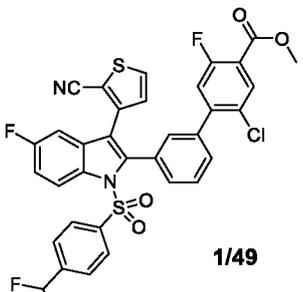
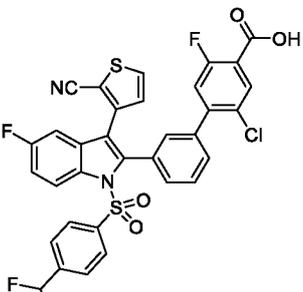
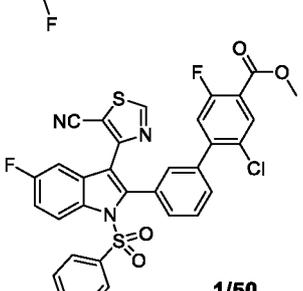
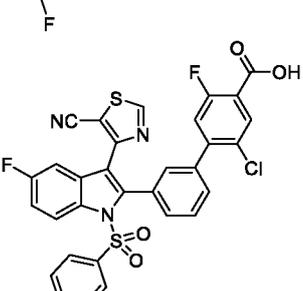
К раствору соединения **1/32** (165 мг, 0,26 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 н., 5 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (0,5 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи, охлаждали, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EA (3 х). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **11** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,36 (шс, 1H), 8,28 (дд, J = 4,5, 9,5 Гц, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,86 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55-7,31 (м, 9H), 7,24 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,02-7,00 (м, 2H), 2,21 (с, 3H); МС: 619,0 (M-1)<sup>-</sup>.

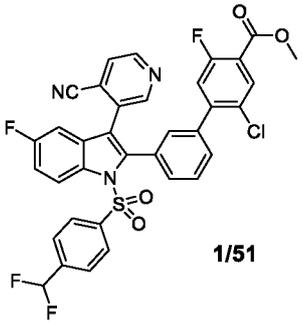
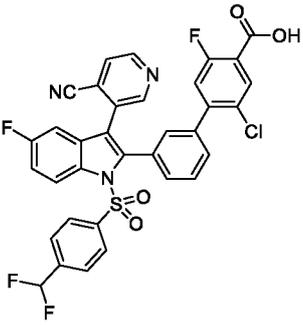
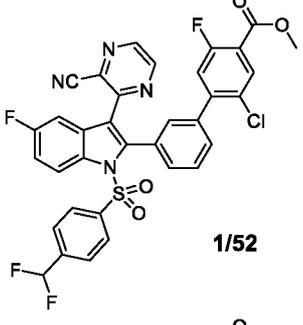
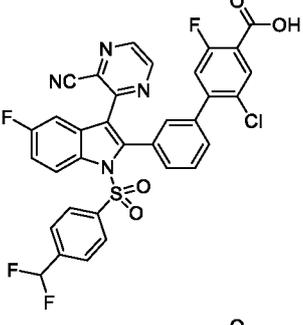
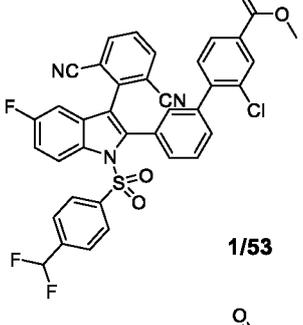
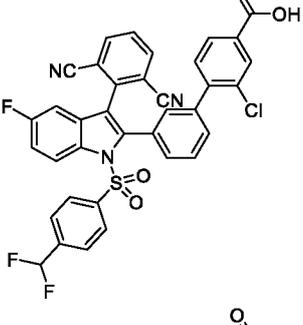
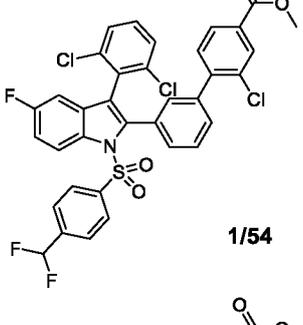
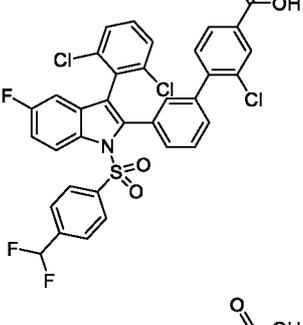
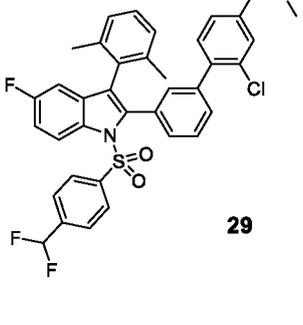
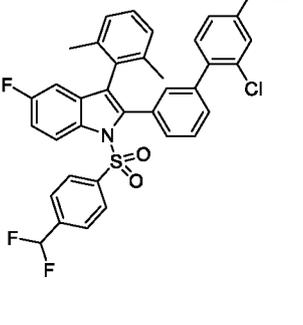
10

### Примеры 11/1 – 11/69

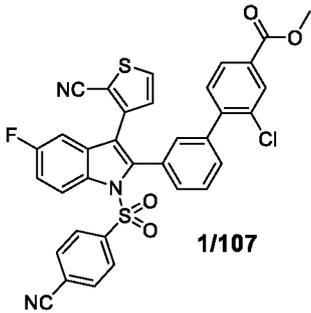
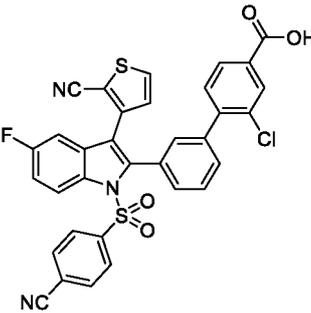
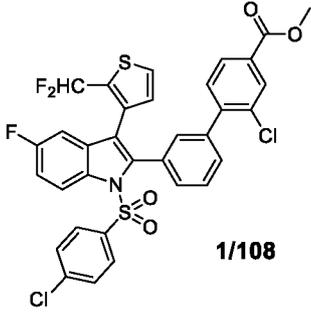
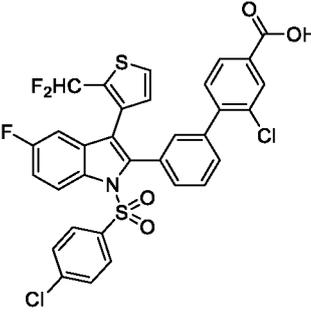
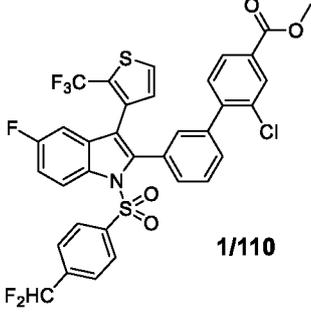
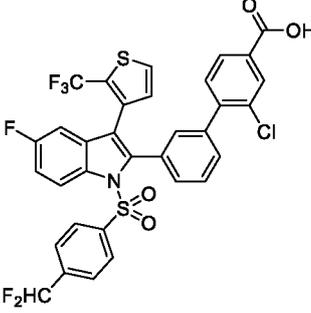
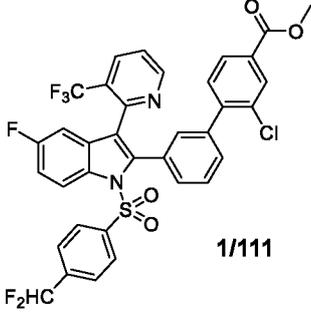
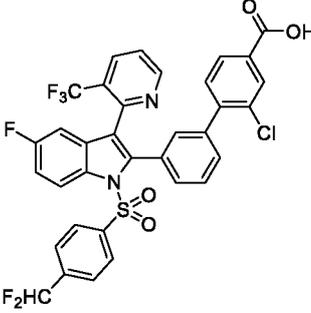
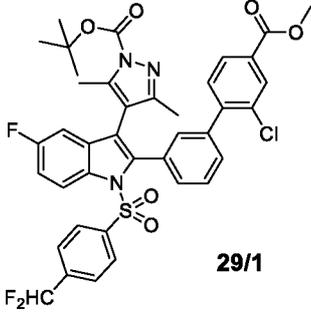
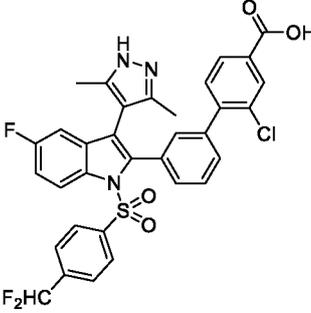
Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 11, используя соответствующее исходное вещество.

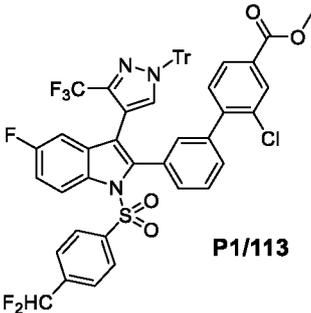
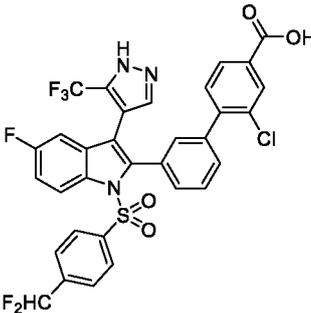
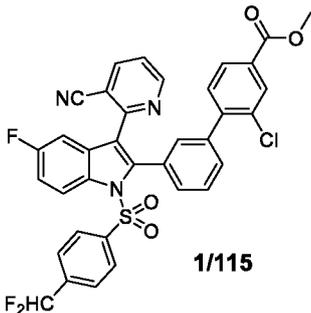
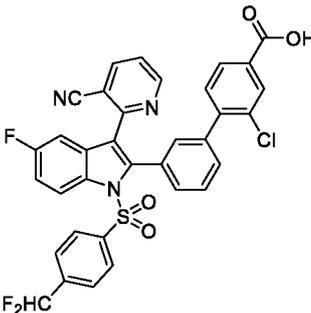
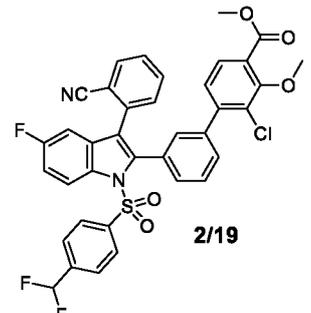
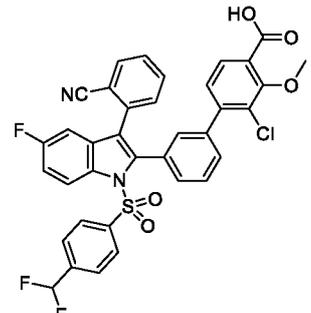
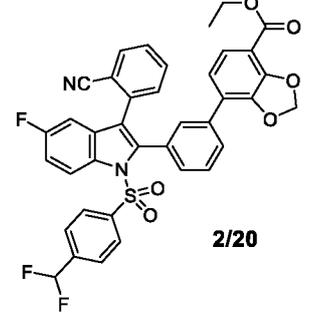
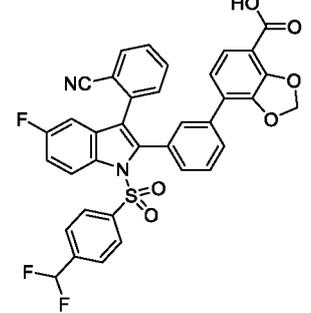
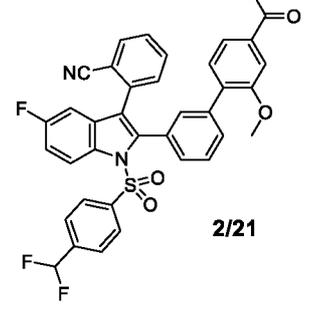
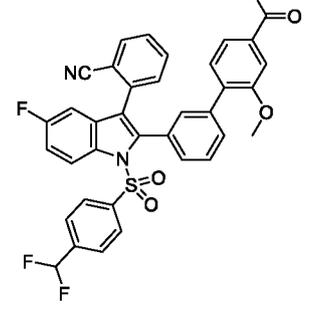
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/1			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,41 (дд, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 1,8, 8,3 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,49-7,26 (м, 8H), 7,18-1,15 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 6,97 (дд, J = 2,5, 8,5 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H); МС: 637,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/2			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,39 (дд, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 4H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28-6,98 (м, 7H), 6,88 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); МС: 633,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/3			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,38 (дд, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 3H), 7,37 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 6H), 7,03 (с, 1H), 6,88 (дд, J = 8,3, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (шс, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); МС: 649,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/4			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,38 (дд, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 4H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,14 (м, 6H), 7,02 (с, 1H), 6,88 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); МС: 633,0 (M-1) <sup>-</sup> .

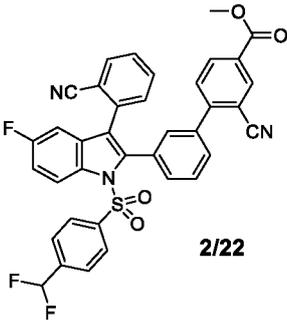
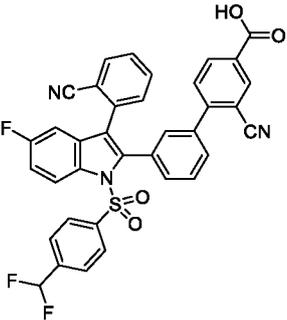
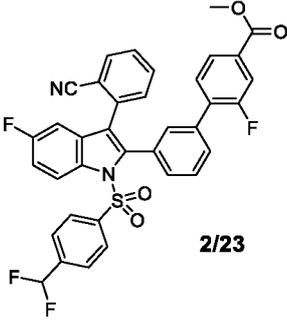
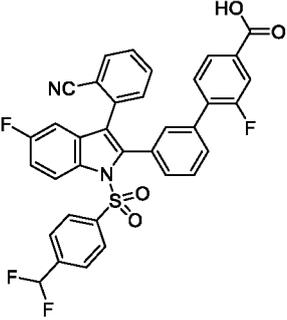
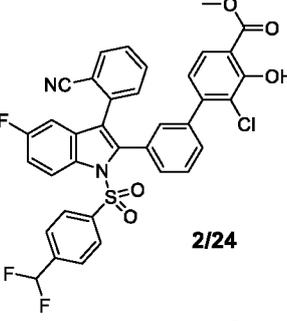
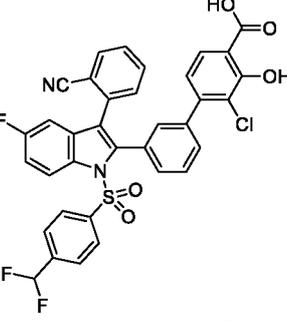
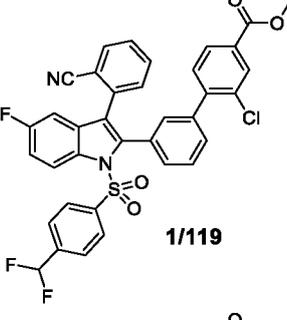
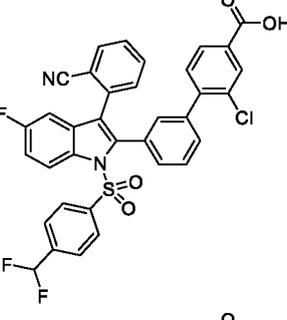
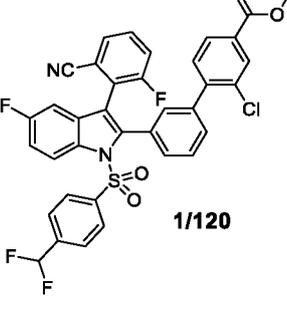
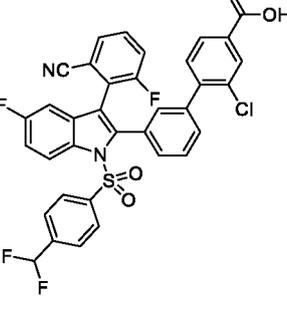
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/5	 1/37		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,39 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,44 (м, 3H), 7,36 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,33-7,14 (м, 7H), 7,03 (с, 1H), 6,89 (дд, $J = 8,3, 2,8$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); МС: 633,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/6	 1/38		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,40 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,58-7,15 (м, 13H), 6,71 (дд, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,90 (с, 3H); МС: 633,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/7	 1/48		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,43 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 5H), 7,38 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,30 (дт, $J = 2,7, 9,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,07 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J = 47,0$ Гц, 2H); МС: 660,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/8	 1/49		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,43 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 6H), 7,43 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,31 (тд, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (дд, $J = 2,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,73 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 678,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/9	 1/50		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 9,33 (с, 1H), 8,46 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,61-7,50 (м, 6H), 7,41 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 7,21-7,18 (м, 2H), 6,73 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 679,9 (M-1) <sup>-</sup> .

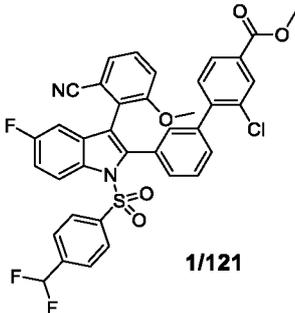
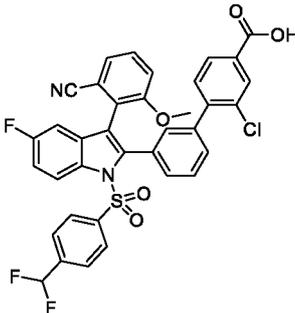
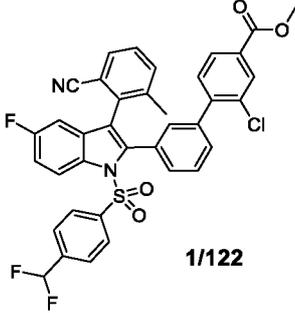
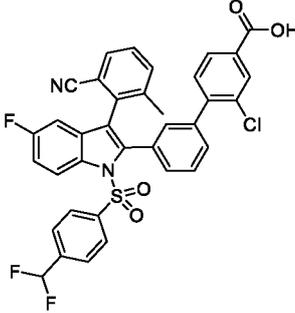
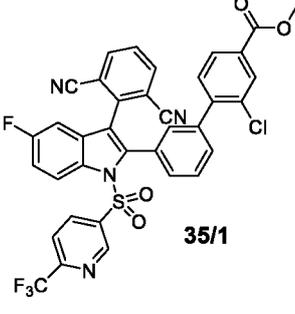
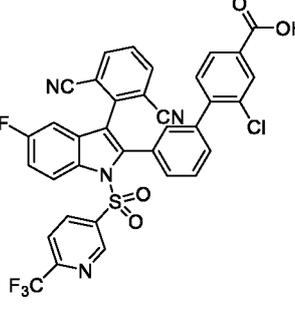
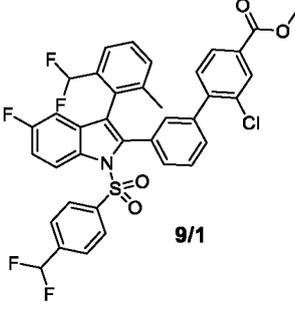
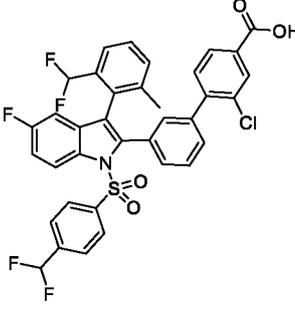
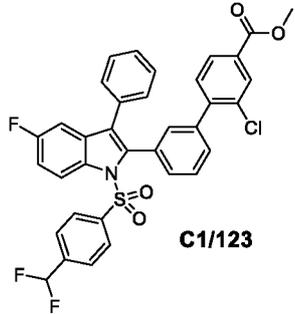
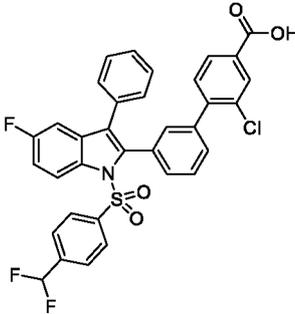
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 10	 <b>1/51</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,72 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 8,55 (шс, 1H), 8,44 (дд, $J = 4,3, 9,3$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,60-7,04 (м, 11H), 6,73 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 673,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 11	 <b>1/52</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,90 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,47 (дд, $J = 9,5, 4,5$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,78-7,18 (м, 11H), 6,73 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 674,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 12	 <b>1/53</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45 (дд, $J = 4,3, 9,3$ Гц, 1H), 8,08-8,00 (м, 4H), 7,72 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55-7,32 (м, 9H), 7,08 (с, 1H), 6,95 (дд, $J = 2,5, 8,5$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 679,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 13	 <b>1/54</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,39 (дд, $J = 4,8, 9,3$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J = 1,5, 8,0$ Гц, 1H), 7,56-7,25 (м, 12H), 7,21 (с, 1H), 6,73 (т, $J = 55,3$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J = 2,5, 8,5$ Гц, 1H); МС: 697,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 14	 <b>29</b>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (дд, $J = 4,2, 9,0$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 1,6, 8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,40 (м, 7H), 7,29-7,15 (м, 4H), 7,04 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,75 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 2,6, 8,2$ Гц, 1H), 1,63 (с, 6H); МС: 658,0 (M-1) <sup>-</sup> .

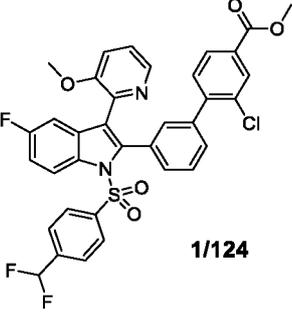
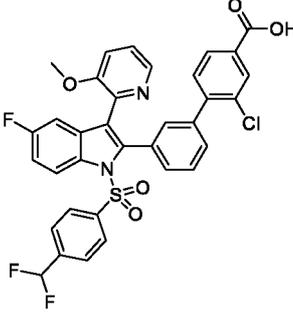
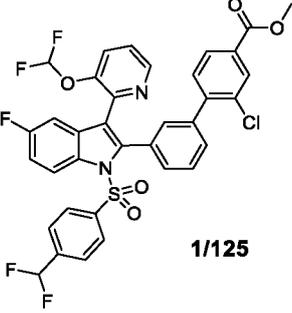
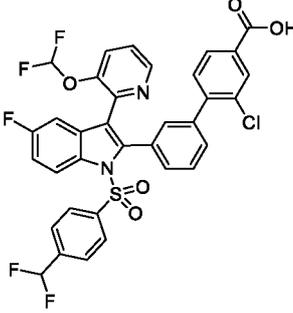
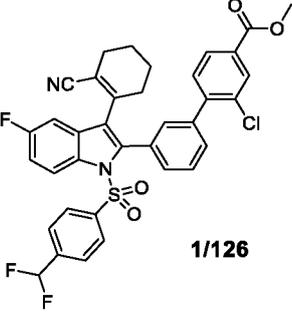
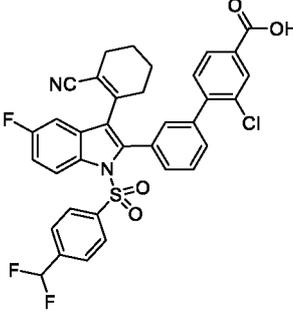
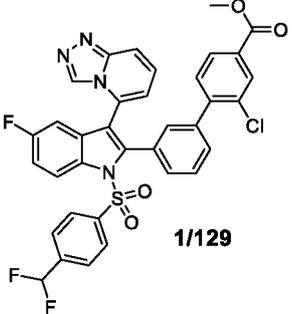
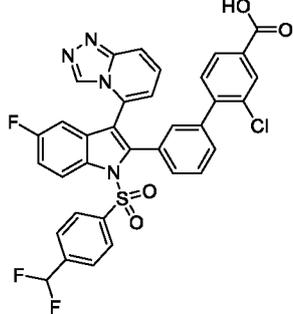
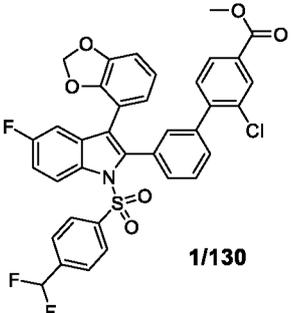
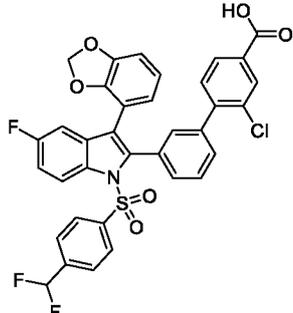


№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 20	 <p><b>11/107</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 13,46 (с, 1H), 8,31-8,28 (м, 1H), 8,05 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,02-7,92 (м, 4H), 7,59-7,50 (м, 4H), 7,48-7,37 (м, 3H), 7,22-7,20 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,04 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H); МС: 635,9 (M-1) <sup>-</sup>
11/ 21	 <p><b>11/108</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ : 8,36 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,52-7,33 (м, 7H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,91 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,82 (шс, 1H), 6,34 (т, $J = 54,8$ Гц, 1H); МС: 669,8 (M-1) <sup>-</sup>
11/ 22	 <p><b>11/110</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ : 8,38 (дд, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,57-7,24 (м, 10H), 6,85-6,63 (м, 3H); МС: 703,9 (M-1) <sup>-</sup>
11/ 23	 <p><b>11/111</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ : 8,78 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,42 (дд, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,70-7,06 (м, 11H), 6,79-6,77 (м, 1H), 6,76 (т, $J = 56,0$ , 1H); МС: 699,0 (M-1) <sup>-</sup>
11/ 24	 <p><b>29/1</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ : 8,36 (дд, $J = 9,1, 4,4$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J = 7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 7H), 7,33 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25 (дт, $J = 4,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 6,73 (т, $J = 55,2$ Гц, 1H), 1,70 (с, 6H); МС: 650,1 (M+H) <sup>+</sup>

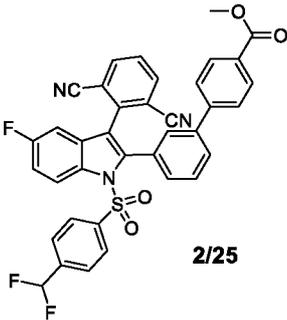
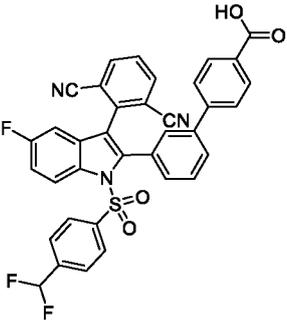
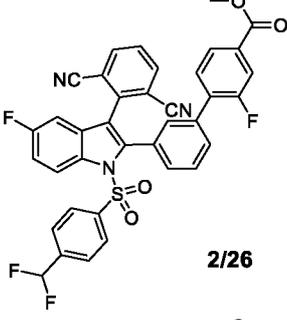
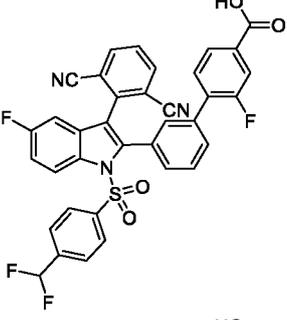
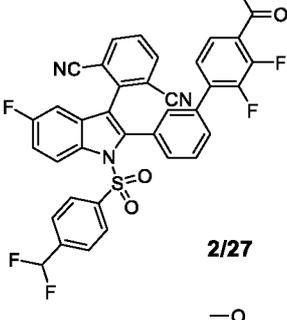
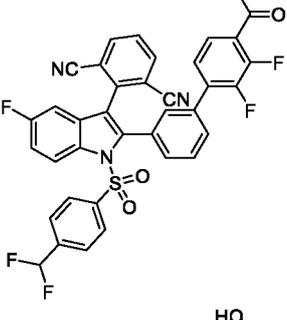
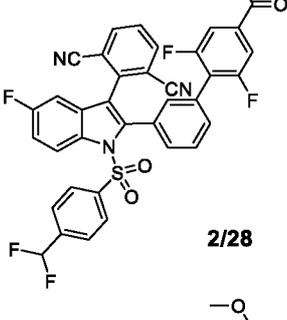
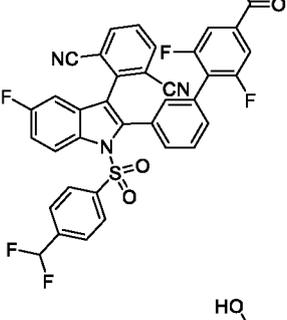
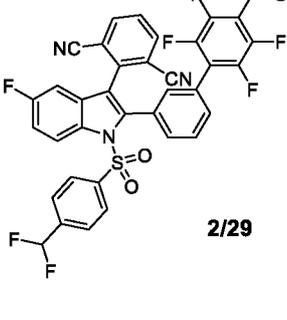
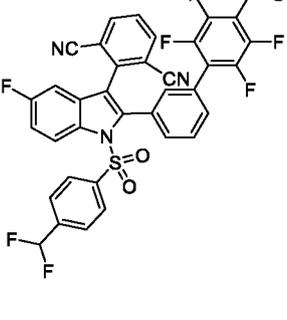
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 25	 <p><b>P1/113</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,37 (дд, $J = 9,1, 4,3$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,68-6,89 (м, 11H), 6,88-6,86 (м, 1H), 6,73 (т, $J = 55,0$ Гц, 1H); МС: 688,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 26	 <p><b>1/115</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,84 (дд, $J = 5,0, 1,6$ Гц, 1H), 8,45 (дд, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 8,16 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,82-7,10 (м, 11H), 7,05 (дд, $J = 8,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H); МС: 655,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 27	 <p><b>2/19</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,28 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,76-7,36 (м, 12H), 7,12-6,90 (м, 4H), 3,82 (с, 3H); МС: 684,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 28	 <p><b>2/20</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (дд, $J = 9,0, 4,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,61-7,39 (м, 10H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,95 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,90-6,87 (м, 1H), 6,70 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J = 4,5$ Гц, 2H); МС: 665,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 29	 <p><b>2/21</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,40 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,79-7,50 (м, 10H), 7,35-7,17 (м, 6H), 6,88 (дд, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H); МС: 651,0 (M-1) <sup>-</sup> .

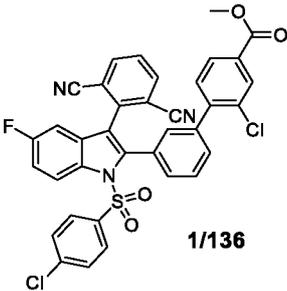
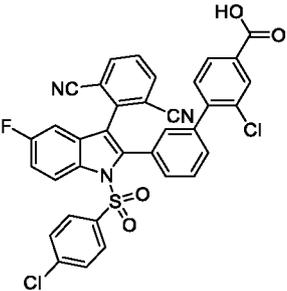
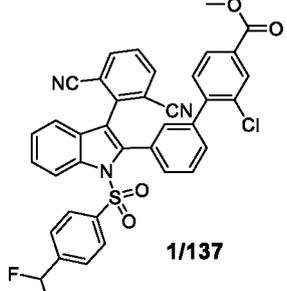
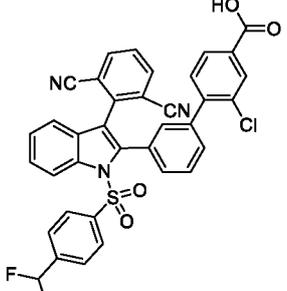
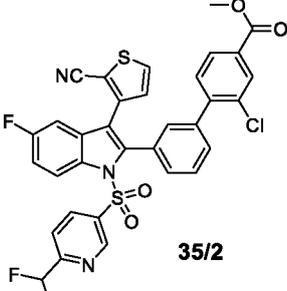
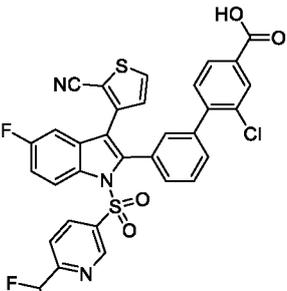
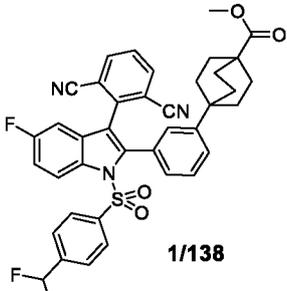
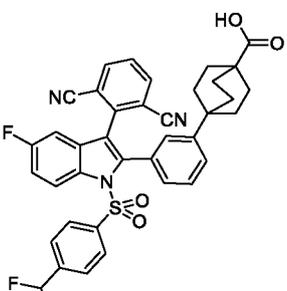
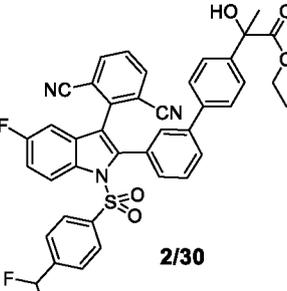
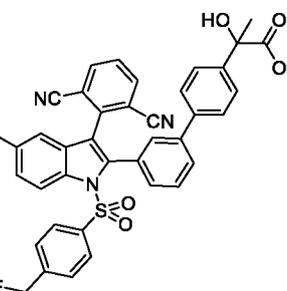
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 30	 <p style="text-align: center;"><b>2/22</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,43-8,40 (м, 2H), 8,29 (дд, $J = 8,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,77-7,75 (м, 1H), 7,67-7,26 (м, 13H), 6,91 (дд, $J = 2,8, 8,4$ Гц, 1H), 6,74 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H); МС: 646,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 31	 <p style="text-align: center;"><b>2/23</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J = 1,6, 8,0$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J = 1,4, 11,0$ Гц, Гц, 1H), 7,65-7,26 (м, 13H), 6,89 (дд, $J = 2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H); МС: 639,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 32	 <p style="text-align: center;"><b>2/24</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,78-6,55 (м, 16H); МС: 670,9 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 33	 <p style="text-align: center;"><b>1/119</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, MeOD) $\delta$ : 8,40 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 8H), 7,35-7,26 (м, 3H), 7,09 (шс, 1H), 6,90 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 670,9 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 34	 <p style="text-align: center;"><b>1/120</b></p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 9,4, 4,2$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,64-7,41 (м, 10H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,05 (шс, 1H), 6,90 (дд, $J = 8,2, 2,6$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J = 55,4$ Гц, 1H); МС: 670,9 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .

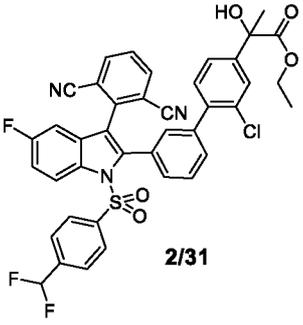
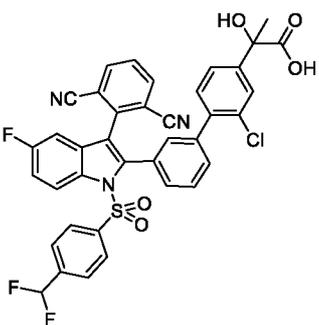
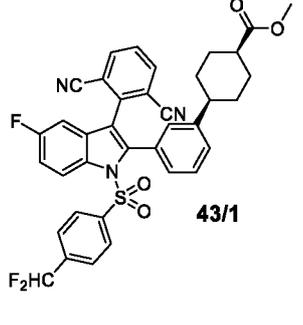
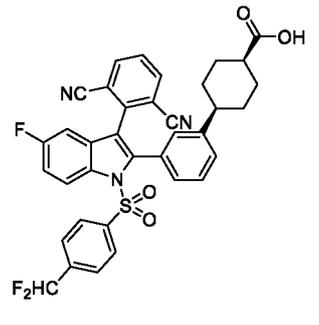
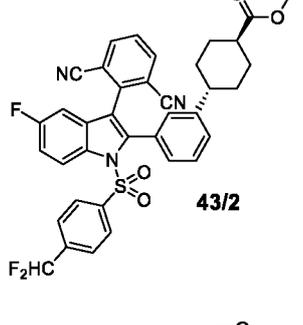
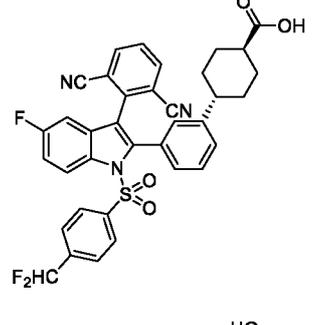
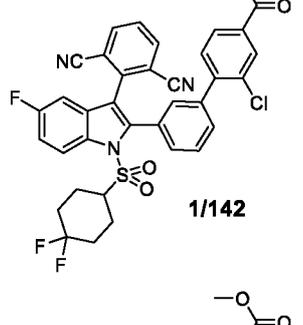
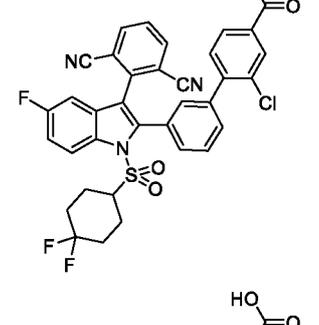
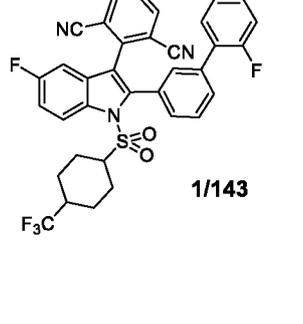
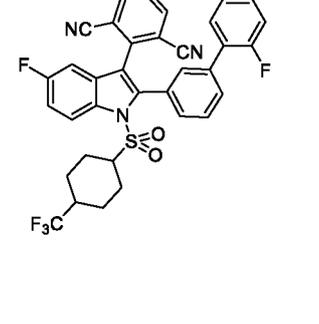
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 35	 <p>1/121</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, MeOD) $\delta$ : 8,37 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,56-7,23 (м, 12H), 7,10 (шс, 1H), 6,76 (дд, $J = 1,8, 8,3$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H); МС: 670,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 36	 <p>1/122</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, MeOD) $\delta$ : 8,41 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,60-7,15 (м, 13H), 6,82-6,60 (м, 2H), 1,88 (с, 3H); МС: 670,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 37	 <p>35/1</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) $\delta$ : 8,68 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,50 (дд, $J = 9,2, 4,0$ Гц, 1H), 8,09-7,98 (м, 5H), 7,83 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55-7,38 (м, 5H), 7,20 (с, 1H), 6,97 (дд, $J = 8,2, 2,6$ Гц, 1H); МС: 698,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 38	 <p>9/1</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, MeOD) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,59-7,25 (м, 12H), 7,21 (шс, 1H), 6,77 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,59 (дд, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 5,90 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 1,70 (с, 3H); МС: 694,0 (M-1) <sup>-</sup> .
C11/ 39	 <p>C1/123</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ : 8,40 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 7H), 7,34-7,21 (м, 5H), 7,14-7,11 (м, 4H), 6,73 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H); МС: 630,0 (M-1) <sup>-</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 40	 <p>1/124</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J = 1,0, 4,5$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 9H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,14 (шс, 1H), 7,00 (дд, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,74 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 3,50 (с, 3H); МС: 663,0 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup> .
11/ 41	 <p>1/125</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44-8,40 (м, 2H), 8,07 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,57-7,25 (м, 10H), 7,14 (шс, 1H), 6,98 (дд, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 6,73 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H), 6,51 (т, $J = 72,6$ Гц, 1H); МС: 699,0 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup> .
11/ 42	 <p>1/126</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,32 (дд, $J = 9,0, 4,6$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,62-7,22 (м, 10H), 7,15 (дд, $J = 8,2, 2,6$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H), 2,43-2,16 (м, 3H), 1,92-1,43 (м, 5H); МС: 659,0 ( $\text{M}-1$ ) <sup>-</sup> .
11/ 43	 <p>1/129</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,67 (шс, 1H), 8,51-8,48 (м, 1H), 8,00-7,93 (м, 2H), 7,75 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,63-7,00 (м, 13H), 6,73 (т, $J = 55,3$ Гц, 1H); МС: 671,0 ( $\text{M}-1$ ) <sup>-</sup> .
11/ 44	 <p>1/130</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,38 (дд, $J = 9,1, 4,3$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,56-7,415 (м, 7H), 7,35 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,07 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,84-6,60 (м, 4H), 5,65 (с, 2H); МС: 674,0 ( $\text{M}-1$ ) <sup>-</sup> .

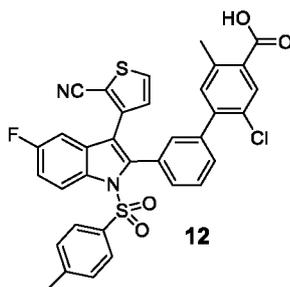
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 45	 <b>1/131</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 4H), 7,49-7,28 (м, 7H), 7,07-7,05 (м, 2H), 6,72 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 671,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 46	 <b>1/132</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,43-8,40 (м, 2H), 8,22-7,97 (м, 3H), 7,54-6,72 (м, 13H), 3,86 (с, 3H); МС: 725,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 47	 <b>1/133</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,34 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J = 2,0, 6,5$ Гц, 1H), 7,59-7,42 (м, 8H), 7,23-7,18 (м, 3H), 7,00 (дд, $J = 2,3, 8,8$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,27-6,25 (м, 1H), 3,57 (с, 3H); МС: 661,0 (M-1) <sup>-</sup> .
C11/ 48	 <b>C1/134</b>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,64-7,46 (м, 11H), 7,36 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,18 (дд, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,73 (т, $J = 55,8$ Гц, 1H); МС: 654,9 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 49	 <b>1/135</b>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 9,52 (с, 1H), 8,52 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 3H), 7,71-7,32 (м, 12H), 7,14-6,86 (м, 2H); МС: 638,0 (M-1) <sup>-</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 50	 <p>2/25</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,36 (дд, $J = 9,5, 4,0$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8,03 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,79 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,60-7,56 (м, 4H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,26 (дд, $J = 2,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J = 55,3$ Гц, 1H); МС: 646,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 51	 <p>2/26</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45 (дд, $J = 9,5, 4,0$ Гц, 1H), 8,06 (шс, 2H), 7,89 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,78-7,63 (м, 3H), 7,56-7,29 (м, 9H), 6,95 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J = 55,8$ Гц, 1H); МС: 664,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 52	 <p>2/27</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 8,07 (шс, 2H), 7,77-7,64 (м, 3H), 7,57-7,48 (м, 5H), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,21-7,18 (м, 1H), 6,96 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J = 55,8$ Гц, 1H); МС: 682,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 53	 <p>2/28</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 9,0, 4,0$ Гц, 1H), 8,07-8,03 (м, 2H), 7,72 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,66-7,50 (м, 9H), 7,33 (тд, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,95 (дд, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 682,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 54	 <p>2/29</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 9,3, 4,8$ Гц, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,62-7,51 (м, 7H), 7,35 (тд, $J = 9,3, 2,8$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,97 (дд, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 737,1 ( $\text{M}+18$ ) $^+$ .

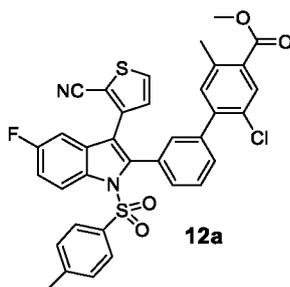
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 55	 <p>11/136</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 9,5, 4,0$ Гц, 1H), 8,09-8,04 (м, 3H), 8,00 (дд, $J = 1,5, 8,0$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,38-7,29 (м, 6H), 7,05 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H); МС: 663,9/666,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 56	 <p>11/137</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,43 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,09-8,04 (м, 3H), 7,98 (дд, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 8H), 7,42 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,66 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H); МС: 661,9 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 57	 <p>35/2</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,60 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,44 (дд, $J = 4,4, 9,2$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03-7,31 (м, 9H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (дд, $J = 2,8, 8,4$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,65 (т, $J = 54,6$ Гц, 1H); МС: 663,8 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
11/ 58	 <p>11/138</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,69 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,24 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,97-6,93 (м, 2H), 6,79 (т, $J = 55,8$ Гц, 1H), 1,90-1,87 (м, 6H), 1,70-1,67 (м, 6H); МС: 678,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
11/ 59	 <p>2/30</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,46 (дд, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,75-7,62 (м, 4H), 7,52 (к, $J = 8,6$ Гц, 4H), 7,47-7,28 (м, 5H), 7,21 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,67 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H), 1,79 (с, 3H); МС: 690,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
11/ 60	 <p>2/31</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 9,5, 4,3$ Гц, 1H), 8,06 (шс, 2H), 7,75-7,70 (м, 2H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 4H), 7,45-7,43 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,21 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,64 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H), 1,77 (с, 3H); МС: 724,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 61	 <p>43/1</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,45-8,42 (м, 1H), 8,02 (шс, 2H), 7,68 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,37-7,13 (м, 4H), 6,98-6,60 (м, 3H), 2,65 (с, 1H), 2,50-2,45 (м, 1H), 2,17-2,14 (м, 2H), 1,71-1,11 (м, 6H); МС: 652,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 62	 <p>43/2</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 8,04-8,00 (м, 2H), 7,69 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,32 (тд, $J = 9,1, 2,5$ Гц, 1H), 7,29-7,16 (м, 2H), 7,09-7,07 (м, 1H), 7,01-6,61 (м, 3H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,08 (д, $J = 11,8$ Гц, 2H), 1,79 (шс, 2H), 1,55 (кд, $J = 13,0, 3,3$ Гц, 2H), 1,32 (шс, 2H); МС: 652,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 63	 <p>1/142</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,28 (дд, $J = 4,3, 9,3$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 9,09 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 1,5, 8,0$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,53-7,33 (м, 6H), 7,04 (дд, $J = 2,5, 9,0$ Гц, 1H), 3,48-3,43 (м, 1H), 2,04 (шс, 2H), 1,80-1,67 (м, 6H); МС: 672,0 (M-1) <sup>-</sup> .
11/ 64	 <p>1/143</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,29 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 8,16 (дд, $J = 4,3, 9,3$ Гц, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,71 (дд, $J = 11,3, 1,3$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 4H), 7,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J = 2,5, 8,5$ Гц, 1H), 3,56-3,51 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 1,79-1,67 (м, 4H), 1,44 (к, $J = 11,8$ Гц, 2H), 1,22 (к, $J = 11,8$ Гц, 2H); МС: 688,0 (M-1) <sup>-</sup> .



**Пример 12**

Стадия 1: Метил-2-хлор-3'-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-2-ил)-5-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (12a)



5

К раствору соединения **2a** (200 мг, 0,33 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли метил-4-бром-5-хлор-2-метилбензоат (105 мг, 0,40 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (215 мг, 0,66 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 мг). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 100 °С в течение 8 часов, охлаждали до комнатной температуры, выливали в ЕА (40 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (40 мл) и насыщенным солевым раствором (40 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (ЕА:РЕ = 1:8) с получением соединения **12a** в виде белого твердого вещества.

10

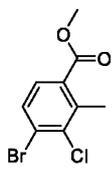
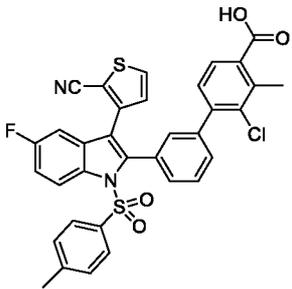
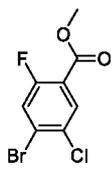
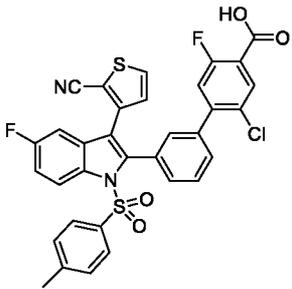
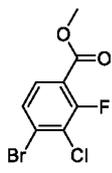
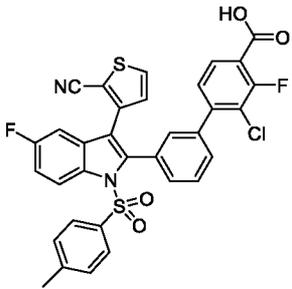
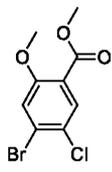
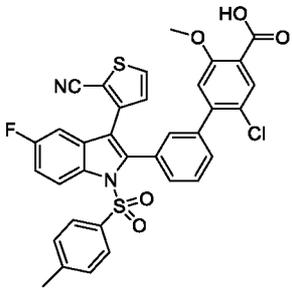
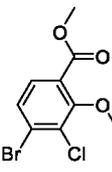
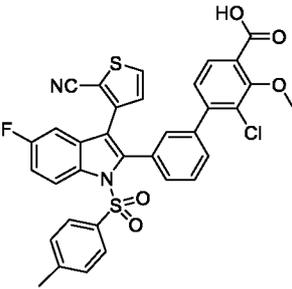
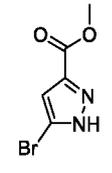
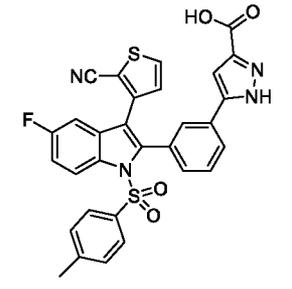
Стадия 2: 2-Хлор-3'-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-2-ил)-5-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (12)

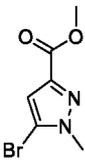
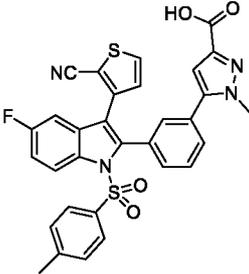
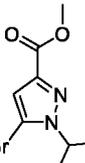
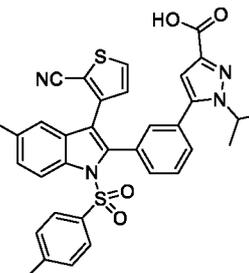
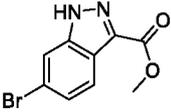
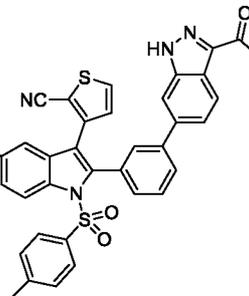
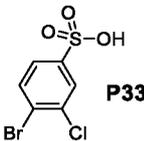
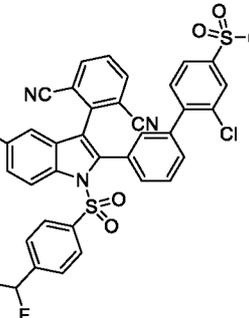
К раствору соединения **12a** (150 мг, 0,23 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 н., 5 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (0,5 мл) и перемешивали смесь при 90 °С в течение ночи, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали ЕА (3 х). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **12** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,29 (дд, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,40-7,32 (м, 3H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,18 (дд, J = 8,0, 3,0 Гц, 2H), 7,04-7,00 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); МС: 638,9 (M-1)<sup>-</sup>.

20

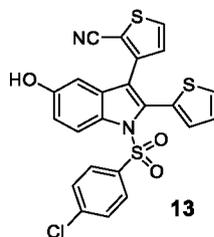
25 **Примеры 12/1 – 12/10**

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 12, используя соответствующий строительный блок.

№	строительный блок	структура	аналитические данные
12/1			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,29 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53-7,15 (м, 10H), 7,03 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); МС: 639,0 (M-1) $^-$ .
12/2			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 3H), 7,19-6,97 (м, 6H), 2,28 (с, 3H); МС: 643,0 (M-1) $^-$ .
12/3			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,53-7,47 (м, 3H), 7,30-7,25 (м, 3H), 7,17 (д, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,07 (дд, $J = 7,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,04-6,96 (м, 2H), 2,27 (с, 3H); МС: 642,9 (M-1) $^-$ .
12/4			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,29 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,59-7,50 (м, 3H), 7,43 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 3H), 7,24 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,17 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,06 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); МС: 655,0 (M-1) $^-$ .
12/5			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,42 (дд, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 3H), 7,29-7,24 (м, 3H), 7,16 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 6,97-6,95 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); МС: 655,0 (M-1) $^-$ .
12/6			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,30 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48-7,33 (м, 4H), 7,29 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,25-7,13 (м, 2H), 6,99 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,93 (шс, 1H), 2,28 (с, 3H); МС: 581,0 (M-1) $^-$ .

№	строительный блок	структура	аналитические данные
12/7			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,30 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,61 (шс, 1H), 7,52 (шс, 1H), 7,48-7,28 (м, 7H), 7,20-7,17 (м, 1H), 7,06 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,64 (шс, 1H), 3,76 (шс, 3H), 2,28 (с, 3H); МС: 597,2 (M+H) $^+$ .
12/8			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,29 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,45-7,31 (м, 4H), 7,28 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,20 (дд, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,30 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС: 623,0 (M-1) $^-$ .
12/9			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,31 (дд, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 4H), 7,28-7,24 (м, 3H), 7,19 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 2,22 (с, 3H); МС: 631,0 (M-1) $^-$ .
12/10	 P33		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 9,5, 4,5$ Гц, 1H), 8,06 (шс, 2H), 7,89 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J = 1,3, 7,8$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 7H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,95 (дд, $J = 2,3, 8,3$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J = 55,8$ Гц, 1H); МС: 715,9 (M-1) $^-$ .

### Пример 13



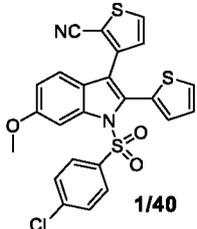
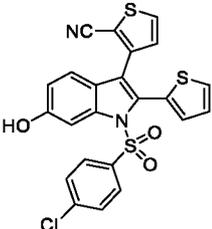
### 5 3-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-5-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (13)

К раствору соединения 1/39 (775 мг, 1,52 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли  $\text{BBr}_3$  (2 мл, 3 н. в ДХМ) при 0 °С и перемешивали смесь в течение 2 часов, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали водным

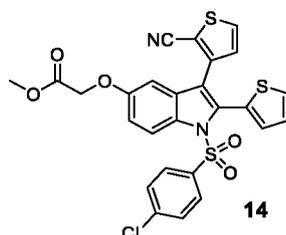
раствором  $K_2CO_3$  (30 мл) и насыщенным соевым раствором (2 x 30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **13** в виде желтого твердого вещества.  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 9,63 (с, 1H), 8,05-8,03 (м, 2H), 7,73 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 2H), 6,58 (с, 1H); МС: 496,9 (M+1)<sup>+</sup>.

### Пример 13/1

Следующий пример получали таким же образом, как описано для примера 13, используя соответствующее исходное вещество.

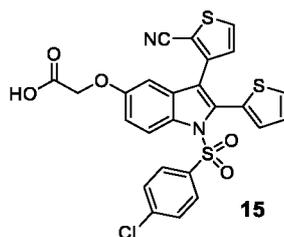
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
13/1	 1/40		$^1H$ -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$ ) $\delta$ : 9,99 (с, 1H), 8,01 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,70-7,68 (м, 2H), 7,63 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,16-7,15 (м, 2H), 7,09-7,08 (м, 1H), 7,00 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 2,0, 8,5 Гц, 1H); МС: 496,7 (M+1) <sup>+</sup> .

### Пример 14



Метил-2-((1-((4-хлорфенил)сульфонил)-3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-5-ил)окси)ацетат (**14**)

К раствору соединения **13** (120 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (69 мг, 0,50 ммоль) и метил-2-бромацетат (46 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC с получением соединения **14** в виде коричневого твердого вещества.

**Пример 15**

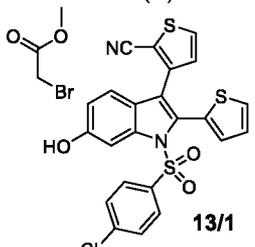
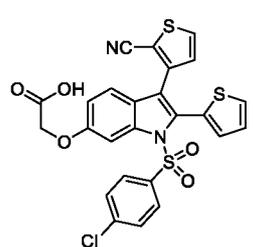
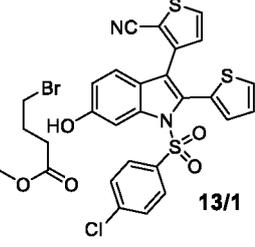
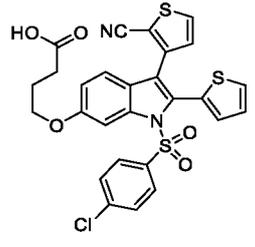
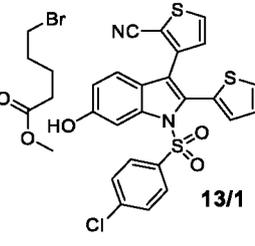
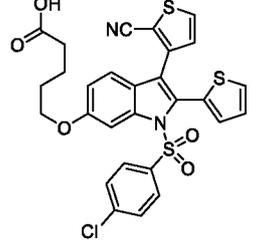
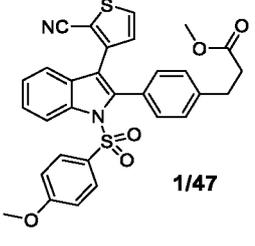
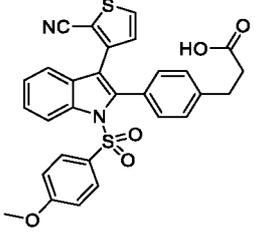
2-(((1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-5-ил)окси)уксусная кислота (15)

- 5 К раствору соединения **14** (74 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли LiOH (1 мл, 2 н.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, выпаривали, доводили до pH <2 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением
- 10 соединения **15** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 13,02 (шс, 1H), 8,16 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,21-7,11 (м, 3H), 7,03 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H); МС: 554,6 (M+1)<sup>+</sup>.

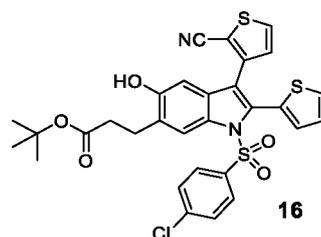
**15 Примеры 15/1 – 15/6**

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 14 (необязательно) и для примера 15, используя соответствующие строительные блоки.

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
15/1			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,12 (с, 1H), 8,14 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 7,02 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 3,97 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,37 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,93 (т, J = 6,8 Гц, 2H); МС: 582,7 (M+1) <sup>+</sup> .
15/2			<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,03 (шс, 1H), 8,14 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,21-7,20 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 7,02 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,96 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,27 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,75-1,62 (м, 4H); МС: 596,9 (M+1) <sup>+</sup> .

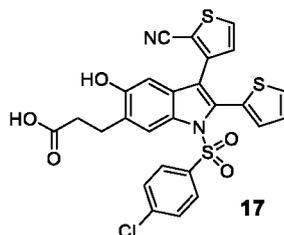
№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
15/3	 13/1		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 13,20 (с, 1H), 8,03 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H); МС: 554,6 (M+1) $^+$ .
15/4	 13/1		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,02 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,11-7,00 (м, 3H), 4,13 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,38 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,03-1,97 (м, 2H); МС: 583,0 (M+1) $^+$ .
15/5	 13/1		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,03 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 7,05-7,03 (м, 1H), 7,01 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,12 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,31 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,83-1,78 (м, 2H), 1,73-1,68 (м, 2H); МС: 597,0 (M+1) $^+$ .
15/6	 1/47		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 12,20 (шс, 1H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 4H), 7,22 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,87 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,59 (т, J = 7,5 Гц, 2H); МС: 542,9 (M+1) $^+$ .

### Пример 16



трет-Бутил-3-(1-((4-хлорфенил)сульфонил)-3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-6-ил)пропаноат (16)

К раствору соединения **13** (120 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (69 мг, 0,50 ммоль) и метил-2-бромацетат (38 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC с получением соединения **16** в виде коричневого твердого вещества; МС: 624,7 (M+1) $^+$ .

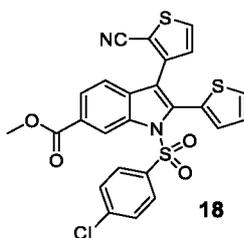
**Пример 17**

3-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-6-ил)пропановая кислота (17)

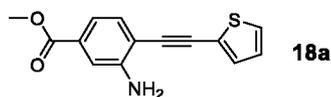
5 К раствору соединения **16** (32 мг, 50 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOH (0,5 мл, 2 н.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали, доводили до pH <2 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над

10 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **17** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,46 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 7,95 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 7,06 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,43-4,37 (м, 2H), 2,61 (т, J = 7,8 Гц, 2H); МС:

15 568,7 (M+1)<sup>+</sup>.

**Пример 18**

Стадия 1: Метил-3-амино-4-(тиофен-2-илэтинил)бензоат (18a)

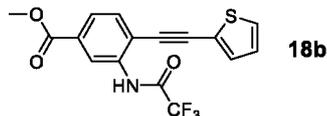


20 Метил-3-амино-4-йодбензоат (1,0 г, 3,6 ммоль) растворяли в дегазированном ТГФ (10 мл) и дегазировали смесь, пропуская через раствор умеренный поток N<sub>2</sub>. Через ~5 минут добавляли DIPEA (5,0 мл, 29 ммоль) и продували барботирование еще несколько минут, затем добавляли 2-этинилтиофен (0,41 мл, 4,3 ммоль). Затем напрямую добавляли CuI

25 (28 мг, 0,15 ммоль), затем PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (49 мг, 70 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа, фильтровали через целит и промывали ТГФ. Добавляли EA (200 мл) и промывали смесь водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали,

концентрировали и очищали с помощью FCC с получением соединения **18a**.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,90 (с, 3H), 4,36 (шс, 2H), 7,02-7,04 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 2H), 7,35-7,41 (м, 3H).

Стадия 2: Метил 4-(тиофен-2-илэтинил)-3-(2,2,2-трифторацетило)бензоат (**18b**)

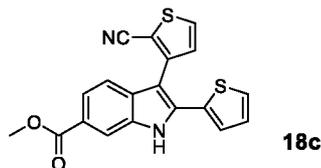


5

Соединение **18a** (450 мг, 1,68 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (1 мл) и охлаждали смесь до 0 °С. Затем по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (0,47 мл, 3,4 ммоль) и перемешивали смесь в течение 15 минут, разбавляли ЕА (100 мл) и промывали смесью  $\text{NaHCO}_3$ -вода (1:1, 50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC с получением соединения **18b** в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,95 (с, 3H), 7,08-7,10 (м, 1H), 7,37-7,38 (м, 1H), 7,43-7,44 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,90-7,92 (м, 1H), 8,75 (шс, 1H), 8,97 (д, 1H).

10

Стадия 3: Метил-3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-6-карбоксилат (**18c**)



15

В высушенную пробирку для микроволнового реактора загружали соединение **18b** (187 мг, 0,53 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (259 мг, 0,79 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (31 мг, 0,03 ммоль) и 3-бромтиофен-2-карбонитрил (149 мг, 0,79 ммоль). Добавляли дегазированный  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,5 мл) и продували пробирку  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа, охлаждали, разбавляли ЕА (80 мл) и промывали смесью  $\text{NaHCO}_3$ :вода (1:1, 40 мл), водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением соединения **18c** в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 3,88 (с, 3H), 7,17-7,19 (м, 1H), 7,33-7,46 (м, 3H), 7,64-7,71 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,19-8,21 (м, 1H), 12,32 (с, 1H).

20

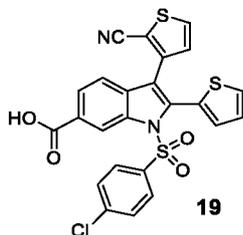
Стадия 4: Метил-1-((4-хлорфенил)сульфонил)-3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-6-карбоксилат (**18**)

Соединение **18c** (180 мг, 0,49 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и добавляли  $\text{NaN}$  (3,9 ммоль, диспергированный в минеральном масле), затем 4-хлорбензолсульфонилхлорид (188 мг, 0,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили, осторожно добавляя воду, разбавляли ЕА (250 мл) и промывали водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC и затем препаративной

30

ВЭЖХ (55-60% ацетонитрила в 15 мМ буфере  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , pH 10) с получением соединения **18** в виде белого твердого вещества.

### Пример 19

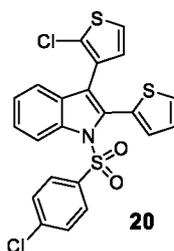


5

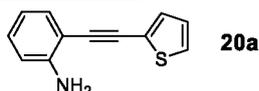
#### 1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-6-карбоновая кислота (19)

Соединение **18** (77 мг, 0,14 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и охлаждали до 0 °С. В отдельной колбе объемом 4 мл растворяли LiOH (48 мг, 2,0 ммоль) в воде (4 мл) и охлаждали до 0 °С. Щелочной раствор по каплям добавляли к раствору соединения **18** и энергично перемешивали полученную смесь в течение ночи (реакционную смесь медленно доводили до комнатной температуры). Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С, гасили 2 н. раствором HCl (1,4 мл) и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge, 30-60% ацетонитрила в 0,1% буфере ТФК) с получением соединения **19** в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,07 (д, 1H), 7,12-7,15 (дд, 1H), 7,24-7,25 (дд, 1H), 7,40-7,50 (м, 3H), 7,55-7,63 (м, 2H), 7,76-7,77 (дд, 1H), 7,97-8,00 (дд, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,89 (м, 1H), 13,29 (шс, 1H); МС: 542 ( $\text{M}+\text{NH}_3+1$ )<sup>+</sup>.

### 20 Пример 20



#### Стадия 1: 2-(Тиофен-2-илэтинил)анилин (20a)

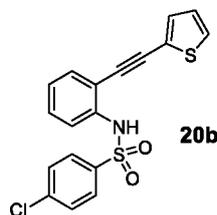


К смеси 2-йоданилина (40,0 г, 183 ммоль), CuI (700 мг, 3,70 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (1,30 г, 1,83 ммоль) и ТЭА (120 мл) в ACN (1 л) через шприц добавляли 2-этинилтиофен (24,0 г, 219 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи, охлаждали,

25

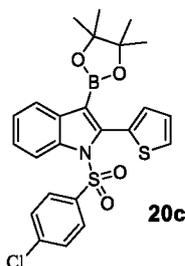
фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 50:1) с получением соединения **20a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 4-Хлор-N-(2-(тиофен-2-илэтинил)фенил)бензолсульфонамид (**20b**)



- 5 К раствору соединения **20a** (10,0 г, 50,3 ммоль), 4-хлорбензолсульфонилхлорида (13,1 г, 62,3 ммоль) и пиридина (4,17 г, 52,8 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли DMAP (306 мг, 2,5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали, промывали 2 н. раствором HCl и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали,
- 10 концентрировали и затем промывали остаток PE с получением соединения **20b** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол (**20c**)



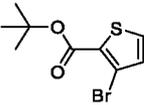
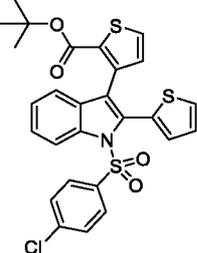
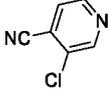
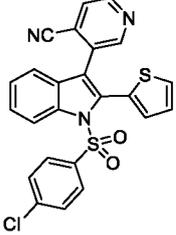
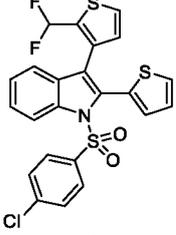
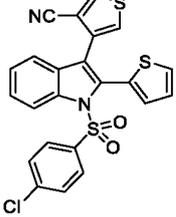
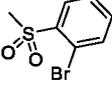
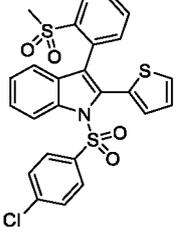
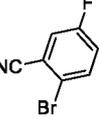
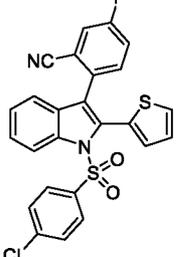
- 15 Смесь соединения **20b** (11,0 г, 29,4 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19 г, 59 ммоль), AsPh<sub>3</sub> (1,36 г, 4,40 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,34 г, 1,48 ммоль) и B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (15 г, 59 ммоль) в диоксане (175 мл) перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 60 °С в течение 2 часов, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 20:1 – 5:1) с получением соединения **20c** в виде белого твердого вещества.

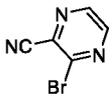
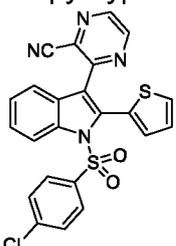
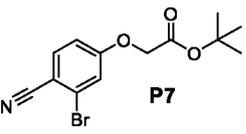
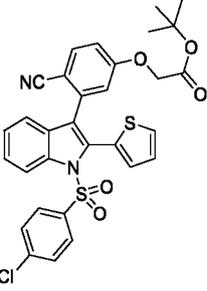
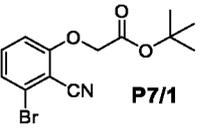
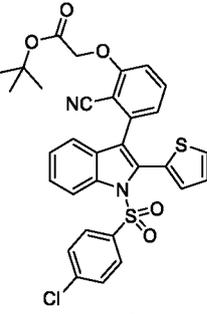
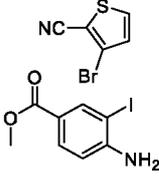
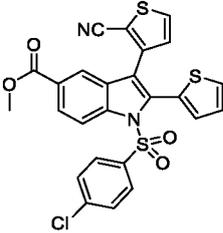
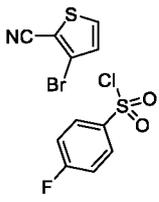
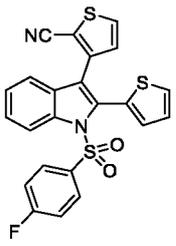
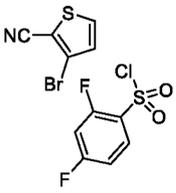
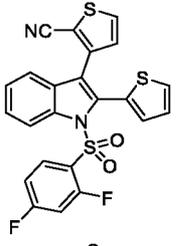
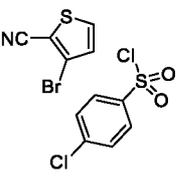
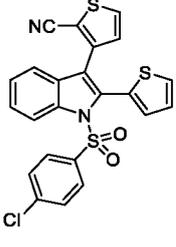
20 Стадия 4: 1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-3-(2-хлортиофен-3-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол (**20**)

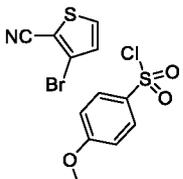
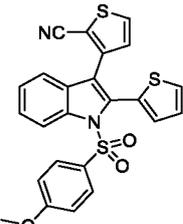
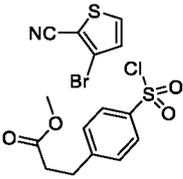
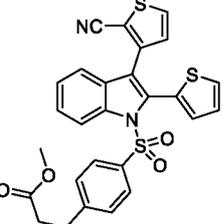
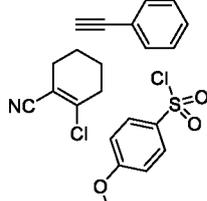
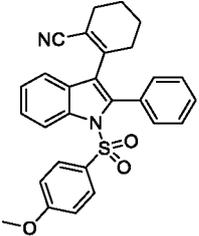
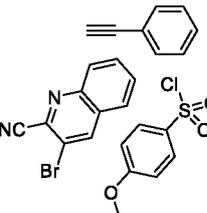
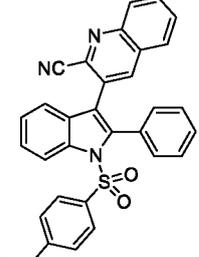
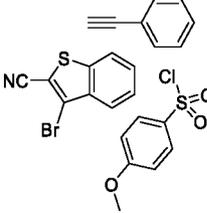
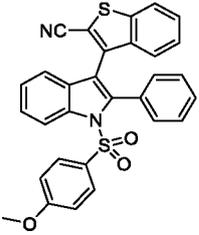
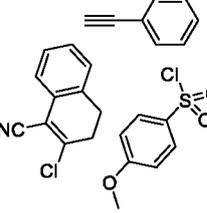
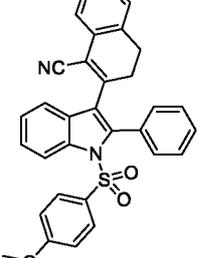
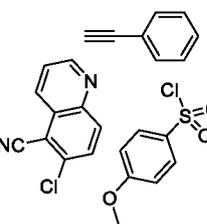
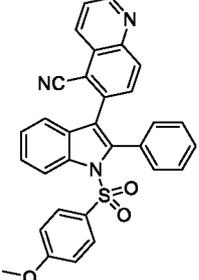
- Раствор соединения **20c** (200 мг, 0,40 ммоль), 3-бром-2-хлортиофена (79 мг, 0,40 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (46 мг, 40 мкмоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (404 мг, 1,6 ммоль) в смеси диоксан/H<sub>2</sub>O (10:1, 22 мл) перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 100 °С в течение ночи, охлаждали, фильтровали и промывали ДХМ. Затем фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **20** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 8,35 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 8H), 7,13 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,05-7,03 (м, 2H), 6,61 (д, J = 4,2 Гц, 1H); MS: 589,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Примеры 20/1 – 20/25**

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 20, используя соответствующие строительные блоки.

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
20/1			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 1,02 (с, 9H), 6,67 (с, 1H), 6,98-7,01 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,28-7,30 (м, 3H), 7,35-7,43 (м, 3H), 7,47-7,50 (м, 2H), 8,32 (с, 1H).
20/2			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 7,04-7,01 (м, 1H), 7,42-7,19 (м, 8H), 7,48-7,57 (м, 2H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,70 (д, J = 4,5 Гц, 1H); МС: 476,0 (M+1) <sup>+</sup> .
20/3			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 6,29 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 6,72-6,73 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 3,8, 5,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,25-7,46 (м, 9H), 8,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H); МС: 505,9 (M+1) <sup>+</sup> .
20/4			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 7,04 (дд, J = 3,8, 5,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 0,9, 3,6 Гц, 1H), 7,26-7,47 (м, 8H), 7,94 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H); МС: 498,0 (M+18) <sup>+</sup> .
20/5			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 2,54 (с, 3H), 6,97 (дд, J = 3,8, 8,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,07-7,10 (м, 1H), 7,23-7,57 (м, 10H), 8,14-8,17 (м, 1H), 8,32 (д, J = 8,4 Гц, 1H); МС: 545,0 (M+18) <sup>+</sup> .
20/6			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 6,99-7,02 (м, 1H), 7,16-7,42 (м, 11H), 7,47 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H); МС: 493,0 (M+1) <sup>+</sup> .

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
20/7			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 7,09 (дд, $J = 3,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,26-7,28 (м, 2H), 7,36-7,41 (м, 6H), 7,48-7,52 (м, 1H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H); МС: 477,0 (M+1) <sup>+</sup> .
20/8	 P7		
20/9	 P7/1		
20/10			
20/11			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 6,80 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,98-7,08 (м, 3H), 7,20-7,22 (м, 1H), 7,33-7,53 (м, 7H), 8,39 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H); МС: 482,0 (M+18) <sup>+</sup> .
20/12			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 6,74-6,84 (м, 2H), 6,89 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,00-7,03 (м, 1H), 7,20 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,32-7,51 (м, 6H), 8,30 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H); МС: 483,0 (M+1) <sup>+</sup> .
20/13			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 6,81 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J = 3,2, 5,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,29-7,49 (м, 9H), 8,38 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H).

№	строительный блок(и)	структура	аналитические данные
20/ 14			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 3,79 (с, 3H), 6,77-6,79 (м, 3H), 7,05 (дд, $J = 3,8, 5,0$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J = 0,9, 3,6$ Гц, 1H), 7,31-7,49 (м, 7H), 8,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H); МС: 477,0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
20/ 15			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) $\delta$ : 2,55-2,60 (м, 2H), 2,93 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 6,79 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J = 3,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,15-7,18 (м, 3H), 7,33-7,50 (м, 7H), 8,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H); МС: 550,0 ( $\text{M}+18$ ) $^+$ .
20/ 16			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц) $\delta$ : 8,17 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,48-7,33 (м, 10H), 6,98-6,94 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,29-2,08 (м, 3H), 1,77-1,36 (м, 5H); МС: 486,2 ( $\text{M}+18$ ) $^+$ .
20/ 17			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц) $\delta$ : 8,61 (с, 1H), 8,30 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 3H), 7,37-7,29 (м, 7H), 7,05-7,03 (м, 2H), 3,79 (с, 3H); МС: 516,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
20/ 18			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц) $\delta$ : 8,31 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,61-7,50 (м, 2H), 7,43-7,01 (м, 13H), 3,79 (с, 3H); МС: 538,1 ( $\text{M}+18$ ) $^+$ .
20/ 19			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц) $\delta$ : 8,23 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,51-7,21 (м, 14H), 7,00 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,60-2,49 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 1H); МС: 534,1 ( $\text{M}+18$ ) $^+$ .
20/ 20			$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц) $\delta$ : 9,07 (дд, $J = 1,2, 4,0$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J = 4,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,36-7,27 (м, 7H), 7,03 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H); МС: 516,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

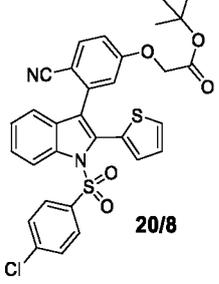
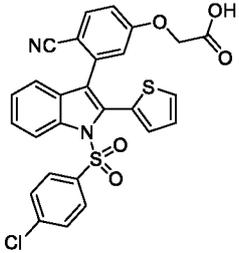
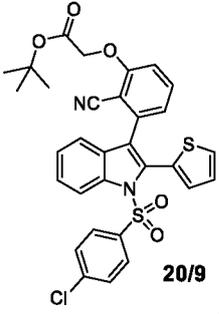
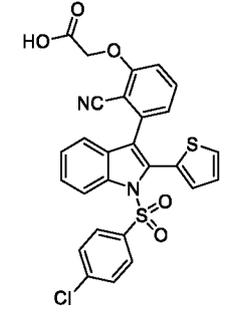
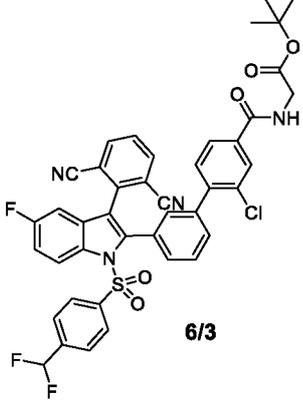
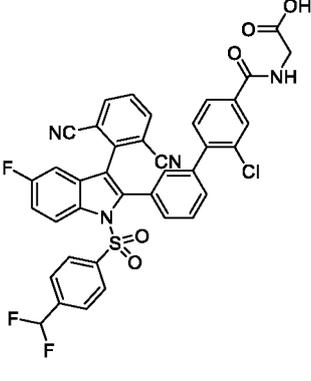


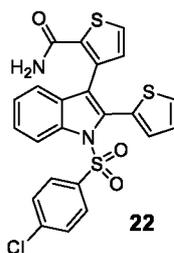
3-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбоновая кислота (21)

5 Раствор соединения **20/1** (95 мг, 0,24 ммоль) и ТФК (0,5 мл) в ДХМ (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, концентрировали и затем растирали остаток с РЕ, содержащим небольшое количество ЕА, с получением соединения **21** в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 6,79 (д,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 7,02-7,04 (м, 1H), 7,11 (дд,  $J = 1,1, 2,6$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 7,26-7,40 (м, 6H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,55 (д,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 8,35 (д,  $J = 6,3$  Гц, 1H); МС: 497,9 (M-1) $^-$ .

10 Примеры 21/1 – 21/3

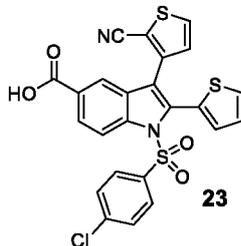
Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 20, используя соответствующее исходное вещество.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
21/1	 <b>20/8</b>		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) $\delta$ : 8,34 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,58-7,13 (м, 10H), 6,97-6,87 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,49 (шс, 2H); МС: 547,0 (M-1) $^-$ .
21/2	 <b>20/9</b>		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц) $\delta$ : 8,21 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 6H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,16-7,04 (м, 4H), 6,87 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,83 (с, 2H); МС: 546,9 (M-1) $^-$ .
21/3	 <b>6/3</b>		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц) $\delta$ : 8,43 (дд, $J = 9,4, 4,2$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,98 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54-7,30 (м, 9H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (дд, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,67 (т, $J = 55,6$ Гц, 1H), 4,12 (с, 2H); МС: 737,0 (M-1) $^-$ .

**Пример 22**

3-((4-Хлорфенил)сульфонил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-3-илтиофен-2-карбоксамид (22)

- 5 К раствору соединения **21** (90 мг, 0,18 ммоль) и НАТУ (137 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIEA (116 мг, 0,90 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли NH<sub>4</sub>Cl (19 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, охлаждали, разбавляли водой и перемешивали 10 минут. Смесь фильтровали с получением
- 10 соединения **22** в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 5,16 (шс, 2H), 6,68 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 3,6, 5,1 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 1,2, 3,6 Гц, 1H), 7,23-7,49 (м, 9H), 8,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H); МС: 499,0 (M+1)<sup>+</sup>.

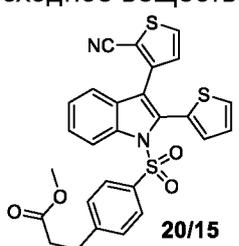
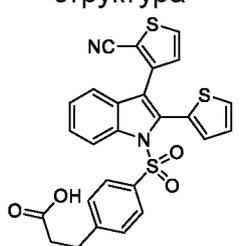
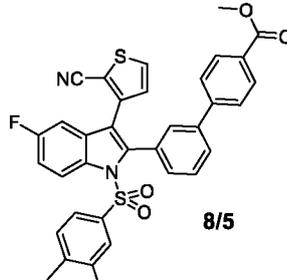
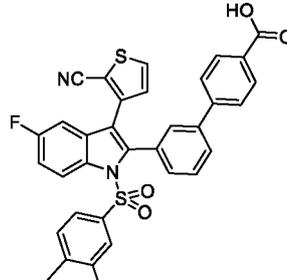
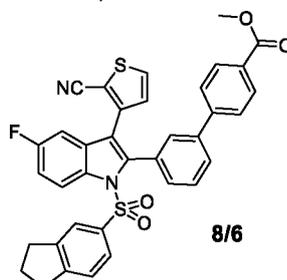
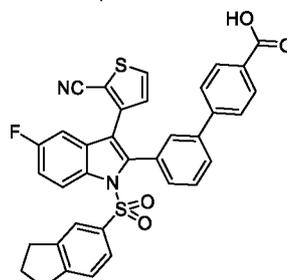
**Пример 23**

- 15
- 1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота (23)
- Раствор соединения **20/10** (49 мг, 90 мкмоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (12 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>О (3:1, 8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали,
- 20 доводили до pH 5-6 с помощью 1 н. HCl и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **23** в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 8,48 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,22-8,18 (м, 2H), 7,53 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,44-7,26 (м, 6H), 7,10-7,07 (м, 1H), 6,88 (д, J = 4,8 Гц, 1H); МС: 522,8 (M-1)<sup>-</sup>.

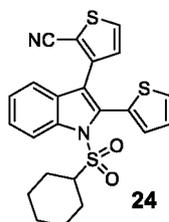
25 **Примеры 23/1 – 23/3**

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 23, используя соответствующее исходное вещество.

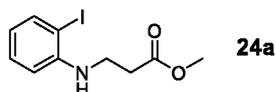
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
---	-------------------	-----------	----------------------

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
23/1	 <p>20/15</p>		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) $\delta$ : 8,37 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 5,1$ , 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,39-7,25 (м, 6H), 7,15 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,91 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 2,92-2,86 (м, 2H), 2,56 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H); МС: 519,0 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup> , 536,1 ( $\text{M}+18$ ) <sup>+</sup> .
23/2	 <p>8/5</p>		
23/3	 <p>8/6</p>		

### Пример 24



#### Стадия 1: Метил-3-((2-йодфенил)амино)пропаноат (24a)

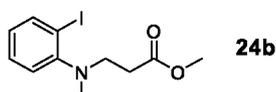


5

Смесь 2-йоданилина (50 г, 288 ммоль) и метилакрилата (103 мл, 1,14 моль) в  $\text{AcOH}$  (60 мл) перемешивали при 90 °С в закрытой пробирке в течение 48 часов, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали, разбавляли водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали  $\text{EA}$  (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соединения **24a** в виде желтого маслянистого вещества.

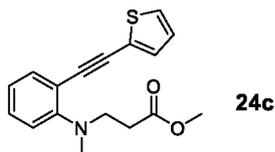
10

#### Стадия 2: Метил-3-((2-йодфенил)(метил)амино)пропаноат (24b)



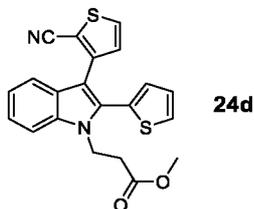
Смесь соединения **24a** (17,7 г, 58,1 ммоль),  $\text{CH}_3\text{I}$  (29 мл, 46 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,3 г, 118 ммоль) в ACN (120 мл) перемешивали при 80 °С в закрытой пробирке в течение 48 часов, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали, разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали EA (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного соединения **24b** в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 3: Метил-3-(метил(2-(тиофен-2-илэтинил)фенил)амино)пропаноат (**24c**)



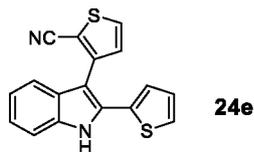
Смесь соединения **24b** (24,8 г, 77,7 ммоль), 2-этинилтиофена (15,6 мл, 154 ммоль),  $\text{CuI}$  (296 мг, 1,56 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (546 мг, 0,778 ммоль) и ТЭА (39,3 г, 389 ммоль) в ACN (90 мл) перемешивали при 80 °С в закрытой пробирке в течение ночи, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 20:1) с получением соединения **24c** в виде коричневого маслянистого вещества.

Стадия 4: Метил-3-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-1-ил)пропаноат (**24d**)



Смесь соединения **24c** (23,2 г, 77,6 ммоль), 3-бромтиофен-2-карбонитрила (16,1 г, 85,6 ммоль),  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$  (2,90 г, 7,76 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (1,70 г, 2,33 ммоль) в ACN (150 мл) перемешивали при 90 °С в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение ночи, охлаждали, гасили  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали EA (2 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **24d** в виде коричневого маслянистого вещества; МС: 393,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия 5: 3-(2-(Тиофен-2-ил)-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (**24e**)



Смесь соединения **24d** (12,6 г, 32,1 ммоль) и DBU (10,1 мл, 64,2 ммоль) в ДМФА (100 мл) перемешивали при 120 °С в течение ночи, охлаждали, разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали EA (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 100 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали с

помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **24e** в виде желтого твердого вещества; МС: 307,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия 6: 3-(1-(Циклогексилсульфонил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (**24**)

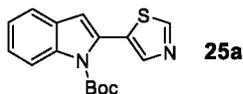
- 5 К раствору соединения **24e** (200 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (20 мл) при –78 °С в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 0,8 мл, 0,8 ммоль). Смесь перемешивали при –78 °С в течение 30 минут, затем добавляли циклогексансульфонилхлорид (144 мг, 0,80 ммоль). Смесь перемешивали при –78 °С в течение 2 часов, разбавляли водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ДХМ (3 х). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **24** в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 1,08-1,12 (м, 3H), 1,46-1,60 (м, 3H), 1,73-1,77 (м, 4H), 3,06-3,16 (м, 1H), 6,86 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,6, 4,8 Гц, 1H), 7,27-7,51 (м, 6H), 8,19 (д, J = 8,4 Гц, 1H); МС: 467,7 (M+Na)<sup>+</sup>.

15

Пример 25

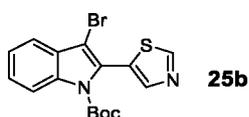


Стадия 1: трет-Бутил-2-(тиазол-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (**25a**)



- 20 Смесь трет-бутил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (4,20 г, 12,2 ммоль), 5-бромтиазола (2,00 г, 12,2 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (877 мг, 1,20 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,10 г, 36,6 ммоль) в смеси диоксан/Н<sub>2</sub>О (50 мл/5 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи, охлаждали, разбавляли EA (300 мл) и промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- 25 фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **25a** в виде бесцветного маслянистого вещества.

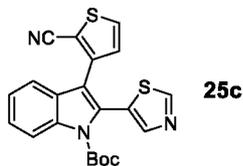
Стадия 2: трет-Бутил-3-бром-2-(тиазол-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (**25b**)



- 30 Смесь соединения **25a** (2,6 г, 8,7 ммоль) и NBS (1,85 г, 10,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи, разбавляли

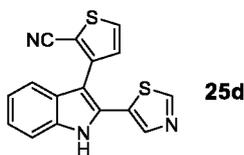
водой и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 10:1) с получением соединения **25b** в виде желтого твердого вещества.

5 Стадия 3: *трет*-Бутил-3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-(тиазол-5-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат (**25c**)



10 Смесь соединения **25b** (620 мг, 1,60 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбонитрила (376 мг, 1,60 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (117 мг, 160 мкмоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (662 мг, 4,80 ммоль) в смеси диоксан/Н<sub>2</sub>О (20 мл/2 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи, охлаждали, разбавляли EA (200 мл) и промывали насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 5:1) с получением соединения **25c** в виде желтого маслянистого вещества.

15 Стадия 4: 3-(2-(Тиазол-5-ил)-1*H*-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (**25d**)



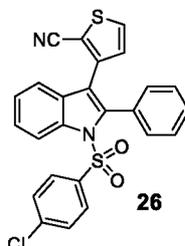
20 Смесь соединения **25c** (320 мг, 0,79 ммоль) и ТФК (4 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EA (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **25d**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: 3-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-2-(тиазол-5-ил)-1*H*-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (**25**)

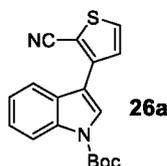
25 К раствору соединения **25d** (200 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (39 мг, 0,98 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем добавляли 4-хлорбензолсульфонилхлорид (165 мг, 0,78 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (CH<sub>3</sub>CN/Н<sub>2</sub>О = 20% – 95%, 5 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением соединения **25** в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР

(ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 9,28 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 5H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,11 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H); МС: 481,8 (M+1)<sup>+</sup>.

## 5 Пример 26

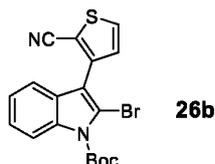


Стадия 1: трет-Бутил-3-(2-цианотиофен-3-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (26a)



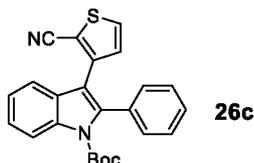
К раствору трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (2,0 г, 5,8 ммоль), 3-бромтиофен-2-карбонитрила (1,1 г, 5,8 ммоль) и  $K_2CO_3$  (2,40 г, 17,4 ммоль) в смеси диоксан/ $H_2O$  (20 мл/2 мл) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (413 мг, 0,58 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 часов, выпаривали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 20:1 – 10:1) с получением соединения **26a** в виде желтого маслянистого вещества.

15 Стадия 2: трет-Бутил-2-бром-3-(2-цианотиофен-3-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (26b)



К раствору соединения **26a** (1,30 г, 4,01 ммоль) в  $CCl_4$  (20 мл) добавляли NBS (1,40 г, 8,02 ммоль) и AIBN (65,4 мг, 401 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 48 часов, выпаривали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 10:1) с получением соединения **26b** в виде желтого маслянистого вещества.

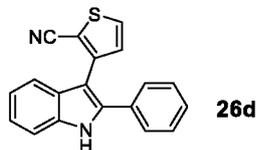
20 Стадия 3: трет-Бутил-3-(2-цианотиофен-3-ил)-2-фенил-1H-индол-1-карбоксилат (26c)



К раствору соединения **26b** (500 мг, 1,24 ммоль),  $PhB(OH)_2$  (302 мг, 2,48 ммоль) и  $K_2CO_3$  (513 мг, 3,72 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (88,4 мг, 124 мкмоль) в

атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 10:1) с получением соединения **26с** в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 4: 3-(2-Фенил-1*H*-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (**26d**)



5

К раствору соединения **26с** (616 мг, 1,54 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и очищали с получением соединения **26d** в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: 3-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-2-фенил-1*H*-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (**26**)

10

К раствору соединения **26d** (147 мг, 488 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaN (78 мг, 2,0 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем добавляли 4-хлорбензолсульфонилхлорид (310 мг, 1,46 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 20:1) с получением соединения **26** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 8,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 2,0, 6,8 Гц, 2H), 7,53-7,27 (м, 10H), 6,96 (д, J = 4,8 Гц, 1H); MS: 491,7 (M+18)<sup>+</sup>.

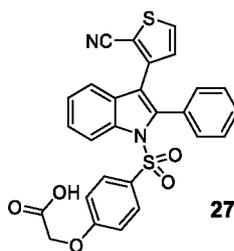
20

Пример 26/1

Следующий пример получали таким же образом, как описано для примера 26, используя соответствующее исходное вещество.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
26/1			<sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ: 8,25 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,55-7,48 (м, 3H), 7,43-7,32 (м, 4H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,00 (д, J = 4,8 Гц, 1H); MS: 509,6 (M+18) <sup>+</sup> .

25

**Пример 27**

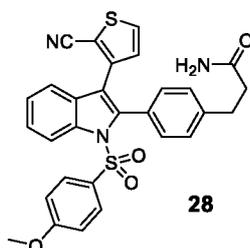
2-(4-((3-(2-Цианотиофен-3-ил)-2-фенил-1H-индол-1-ил)сульфонил)фенокси)уксусная кислота (27)

- 5 К раствору соединения **1/43** (70 мг, 130 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (2 н., 0,5 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Затем удаляли MeOH и доводили раствор до pH <2 с помощью 2 н. HCl, экстрагировали EA (10 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **27** в виде
- 10 белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 13,21 (шс, 1H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,52-7,34 (м, 8H), 7,27 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,01-6,99 (м, 3H), 4,75 (с, 2H); МС: 515,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Примеры 27/1 – 27/3**

- 15 Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 27, используя соответствующее исходное вещество.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
27/1	<p><b>1/44</b></p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,55 (шс, 1H), 8,26 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,55-7,34 (м, 10H), 7,28 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H); МС: 499,1 (M+1) <sup>+</sup> .
27/2	<p><b>1/45</b></p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 13,18 (шс, 1H), 8,32 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,00 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,63-7,52 (м, 4H), 7,45-7,32 (м, 7H), 6,97 (д, J = 5,0 Гц, 1H); МС: 561,2 (M+1) <sup>+</sup> .
27/3	<p><b>1/46</b></p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,85 (шс, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,44-7,32 (м, 8H), 7,00 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H); МС: 505,0 (M+1) <sup>+</sup> .

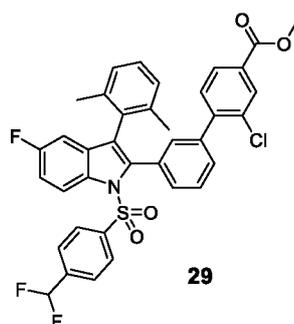
**Пример 28**

3-(4-(3-(2-Цианотиофен-3-ил)-1-((4-метоксифенил)сульфонил)-1H-индол-2-ил)фенил)пропанамид (28)

5 К раствору соединения **15/6** (200 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли EDCI (100 мг, 0,50 ммоль), DMAP (60 мг, 0,50 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (70 мг, 0,50 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали

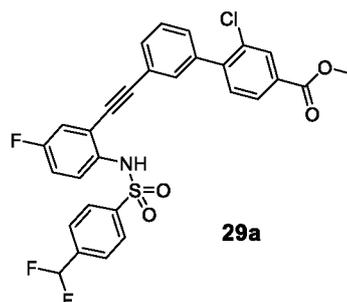
10 насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **28** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 5H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,85 (т, J =

15 8,0 Гц, 2H), 2,41 (т, J = 8,0 Гц, 2H); МС: 542,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Пример 29**

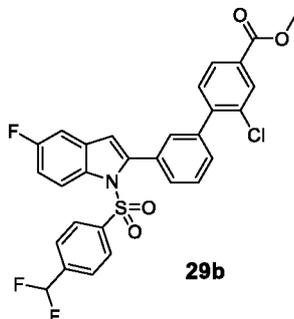
Стадия 1: Метил-2-хлор-3'-((2-((4-(дифторметил)фенил)сульфонамидо)-5-фторфенил)этинил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (29a)

20



Соединение **29a** синтезировали таким же образом, как описано в примере 1 на стадиях 1 и 2, используя соответствующие строительные блоки.

Стадия 2: Метил-2-хлор-3'-(1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**29b**)

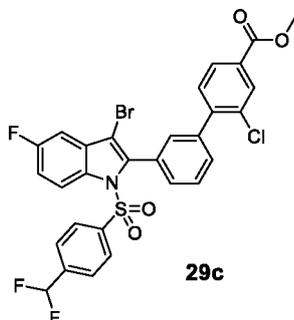


5

К раствору соединения **29a** (400 мг, 0,70 ммоль) в MeCN (12,0 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (193 мг, 1,40 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (81 мг, 70 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, выливали в EA (200 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (2 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:4) с получением соединения **29b** в виде бесцветного маслянистого вещества.

10

Стадия 3: Метил-3'-(3-бром-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**29c**)



К раствору соединения **29b** (150 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли NBS (56 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, выливали в EA (200 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (2 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:4) с получением соединения **29c** в виде белого твердого вещества.

15

Стадия 4: Метил-2-хлор-3'-(1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-3-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**29**)

20

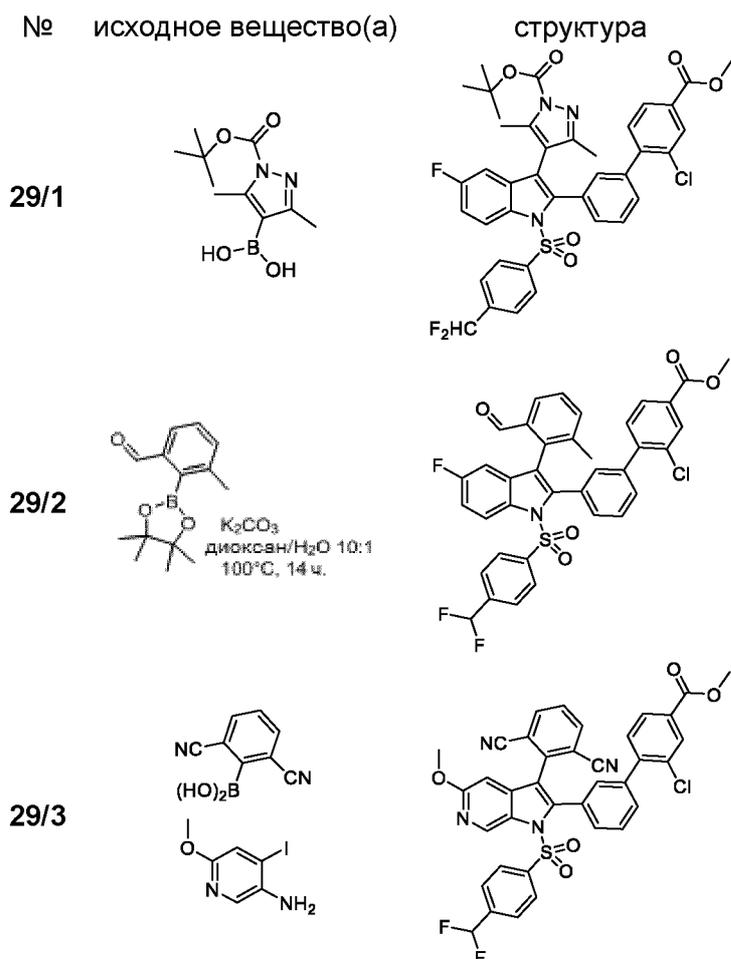
К раствору соединения **29c** (150 мг, 0,23 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли 2,6-диметилфенилбороновую кислоту (45 мг, 0,30 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (176 мг, 0,46 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 мг, 23 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, выливали в EA (200 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (2 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над

25

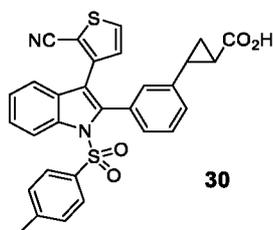
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:4) с получением соединения **29** в виде бесцветного маслянистого вещества.

### Примеры 29/1 – 29/3

5 Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 29, используя соответствующее исходное вещество(а).



### Пример 30



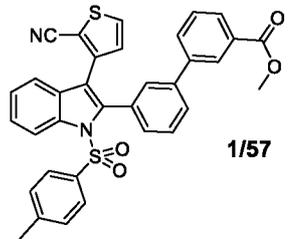
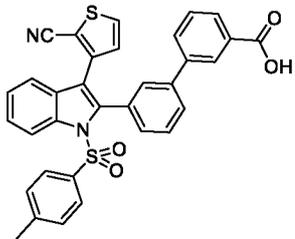
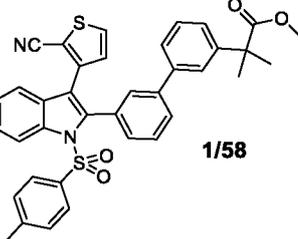
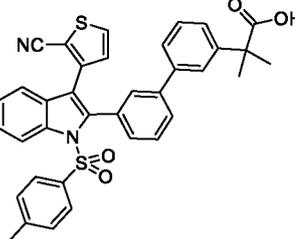
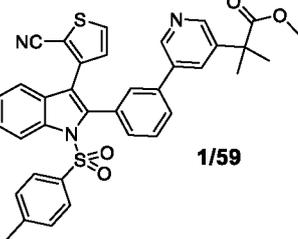
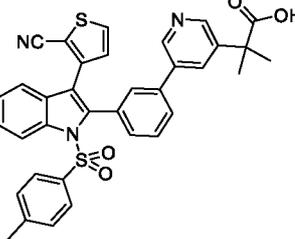
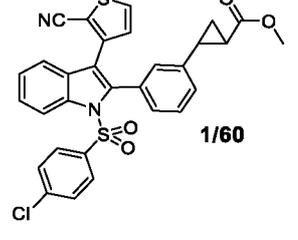
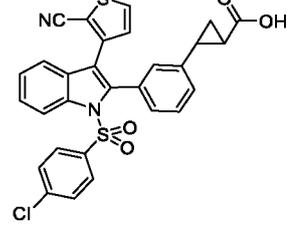
10 рац-(1R,2R)-2-(3-(3-(2-Цианотиофен-3-ил)-1-тозил-1H-индол-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбоновая кислота (30)

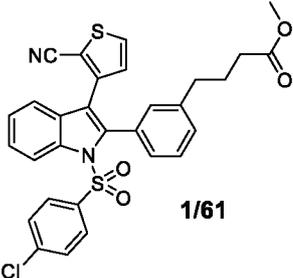
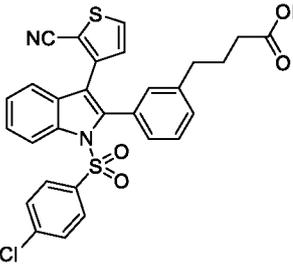
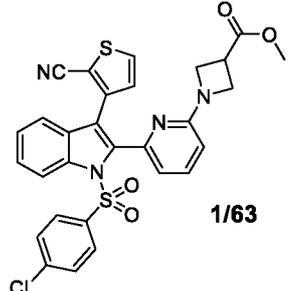
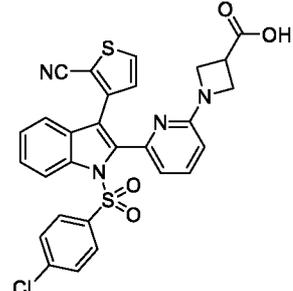
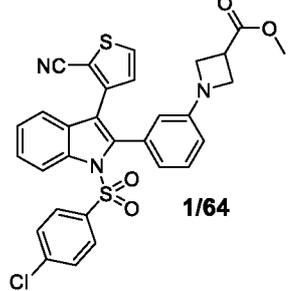
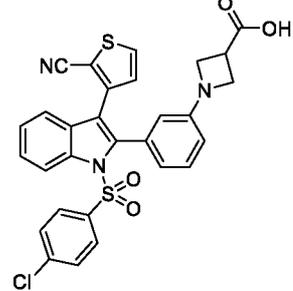
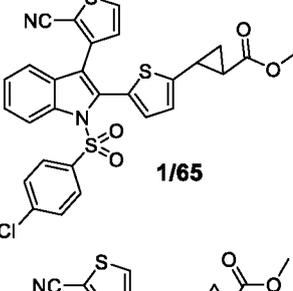
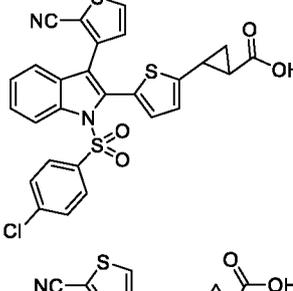
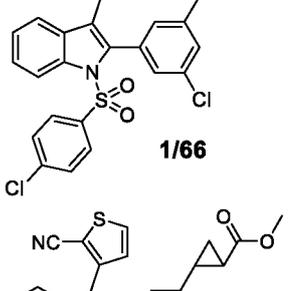
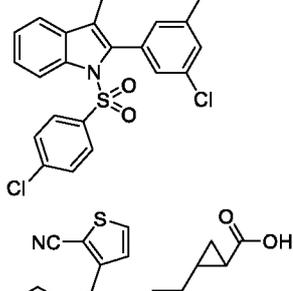
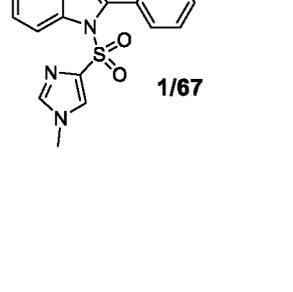
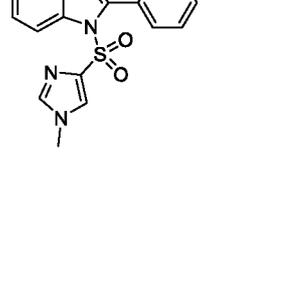
К раствору соединения **1/56** (130 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (49 мг, 1,18 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа.

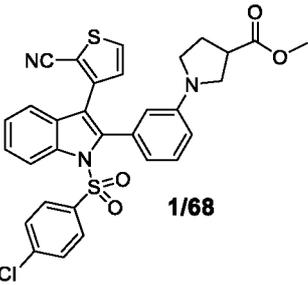
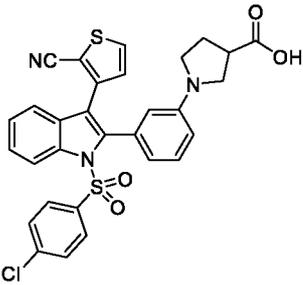
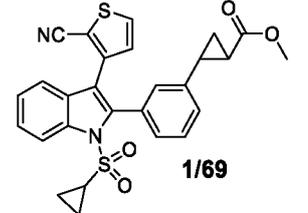
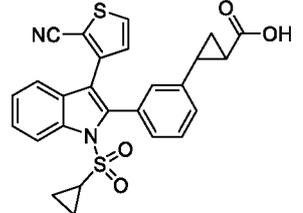
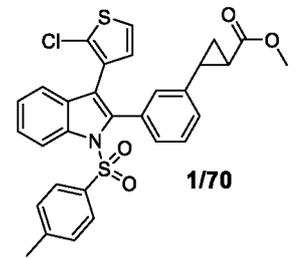
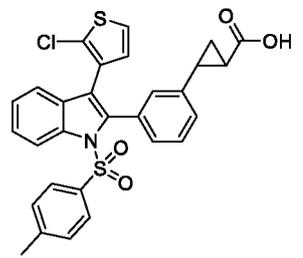
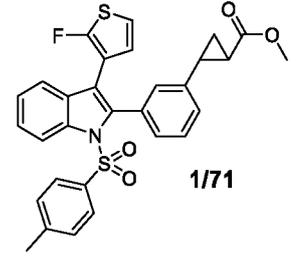
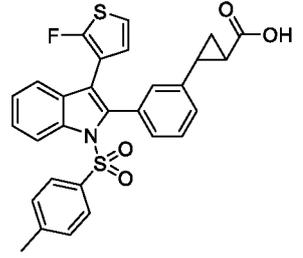
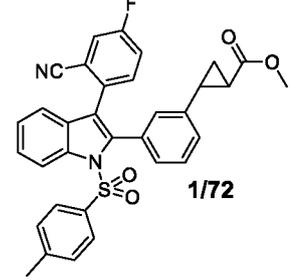
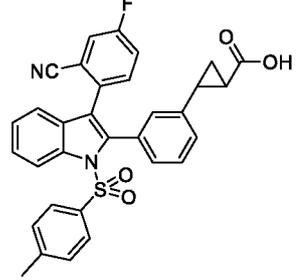
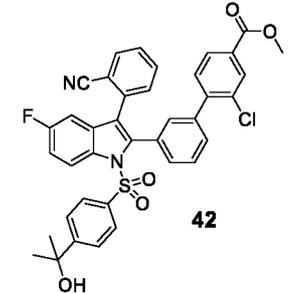
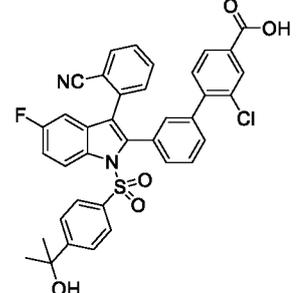
Затем смесь концентрировали, доводили до pH <4 с помощью 2 н. водного раствора HCl и экстрагировали EA (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **30** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12,36 (с, 1H), 8,27 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 8,01 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,41-7,26 (м, 8H), 7,10-7,08 (м, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,44-1,39 (м, 1H), 1,25-1,18 (м, 1H), MS: 521 (M-18+H)<sup>+</sup>.

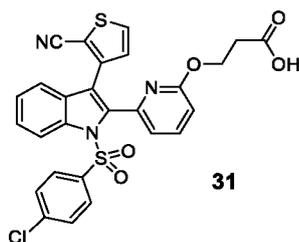
## 10 Примеры 30/1 – 30/16

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 30, используя соответствующие исходные вещества.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
30/1	 1/57		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 13,12 (с, 1H), 8,31 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 4H), 7,31-7,25 (м, 3H), 7,07 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H); MS: 574,8 (M+1) <sup>+</sup> .
30/2	 1/58		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51-7,32 (м, 9H), 7,27 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,62 (с, 6H); MS: 615,0 (M+1) <sup>+</sup> .
30/3	 1/59		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,75 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,66 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 2H), 7,84 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54-7,25 (м, 9H), 7,11 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,61 (с, 6H); MS: 618,1 (M+1) <sup>+</sup> .
30/4	 1/60		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 12,35 (с, 1H), 8,26 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,61-7,44 (м, 5H), 7,42-7,08 (м, 4H), 7,07-7,06 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 2H), 2,39-2,34 (м, 1H), 1,72 (с, 1H), 1,44-1,40 (м, 1H), 1,25-1,23 (м, 1H); MS: 540,8 (M+1) <sup>+</sup> .

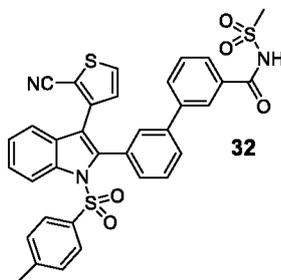
№	исходное вещество	структура	аналитические данные
30/ 5	 1/61		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,05 (с, 1H), 8,27 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,60-7,46 (м, 5H), 7,40-7,23 (м, 4H), 7,13 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,96 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,56 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,15 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,74-1,70 (м, 2H); МС: 560,8 (M+1) <sup>+</sup> .
30/ 6	 1/63		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,34 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,73 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,53-7,42 (м, 4H), 7,23 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,54-4,43 (м, 4H), 3,77-3,73 (м, 1H); МС: 574,7 (M+1) <sup>+</sup> .
30/ 7	 1/64		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,51-7,34 (м, 7H), 7,16 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,55-6,53 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,91-3,88 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 1H); МС: 574,1 (M+1) <sup>+</sup> .
30/ 8	 1/65		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,26 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,64-7,51 (м, 5H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,05 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 2,52-2,45 (м, 1H), 1,78-1,75 (м, 1H), 1,48-1,42 (м, 1H), 1,24-1,18 (м, 1H); МС: 582,1 (M+18) <sup>+</sup> .
30/ 9	 1/66		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,25 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,55-7,47 (м, 3H), 7,42-7,36 (м, 3H), 7,10 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 2,39-2,35 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,43-1,38 (м, 1H), 1,25-1,20 (м, 1H); МС: 610,0 (M+18) <sup>+</sup> .
30/ 10	 1/67		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,29 (с, 1H), 8,14 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,46-7,34 (м, 3H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,14-7,10 (м, 2H), 6,99 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,37-2,35 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,45-1,38 (м, 1H), 1,28-1,22 (м, 1H); МС: 529,2 (M+1) <sup>+</sup> .

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
30/11	 <p>1/68</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,49 (с, 1H), 8,26 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,58-7,40 (м, 5H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,16-7,13 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,33-3,28 (м, 2H), 3,21-3,14 (м, 3H), 2,21-2,13 (м, 2H); МС: 587,8 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
30/12	 <p>1/69</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,35 (шс, 1H), 8,13 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,52-7,39 (м, 3H), 7,27-7,13 (м, 4H), 7,04 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,88-2,83 (м, 1H), 2,41-2,36 (м, 1H), 1,75-1,72 (м, 1H), 1,43-1,39 (м, 1H), 1,28-1,25 (м, 1H), 0,99-0,94 (м, 4H); МС: 471,0 ( $\text{M}-18+\text{H}$ ) $^+$ .
30/13	 <p>1/70</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,37 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 9H), 6,74 (с, 1H), 6,60 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,76-1,72 (м, 1H), 1,51-1,48 (м, 1H), 1,17-1,13 (м, 1H); МС: 548,0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
30/14	 <p>1/71</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,38 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,36-7,13 (м, 8H), 7,15 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,96-6,92 (м, 2H), 6,48-6,46 (м, 1H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,73-1,69 (м, 1H), 1,45-1,40 (м, 1H), 1,27-1,23 (м, 1H); МС: 530,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
30/15	 <p>1/72</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 12,35 (шс, 1H), 8,25 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,57-7,34 (м, 8H), 7,32-7,18 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 2,32-2,29 (м, 4H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,43-1,39 (м, 1H), 1,19-1,16 (м, 1H); МС: 549,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .
30/16	 <p>42</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ : 8,32-8,28 (м, 1H), 7,94-7,88 (м, 3H), 7,65-7,24 (м, 12H), 7,04-6,85 (м, 2H), 5,19 (шс, 1H), 1,23 (с, 6H); МС: 663,0 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ .

**Пример 31**

3-((6-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-3-(2-цианотиофен-3-ил)-1H-индол-2-ил)пиридин-2-ил)окси)пропановая кислота (31)

- 5 Раствор соединения **1/62** (110 мг, 0,19 ммоль) в 4 н. HCl в диоксане (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Удаляли растворитель, добавляли EA (20 мл) и промывали смесь водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **31** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12,38 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,77-7,65 (м, 3H), 7,54-7,42 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,13 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,32 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,67 (т, J = 6,4 Гц, 2H); МС: 563,8 (M+1)<sup>+</sup>.

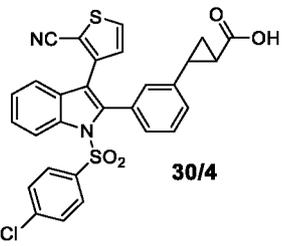
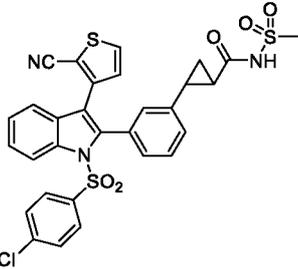
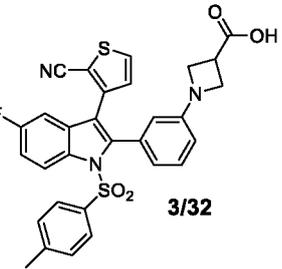
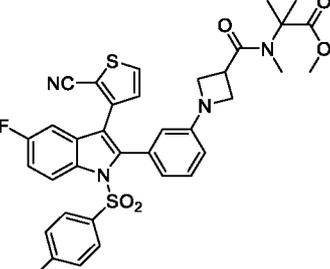
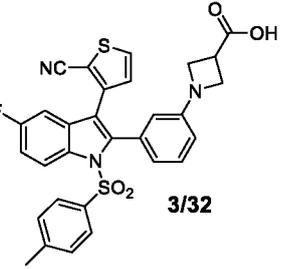
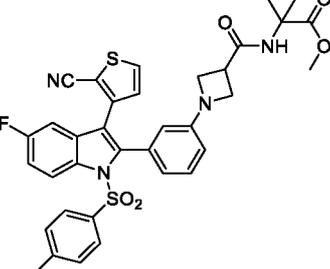
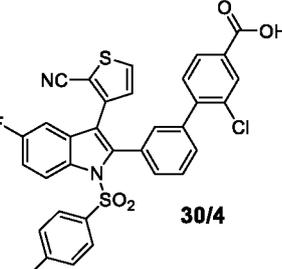
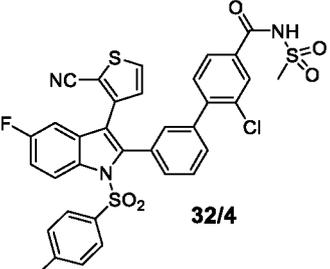
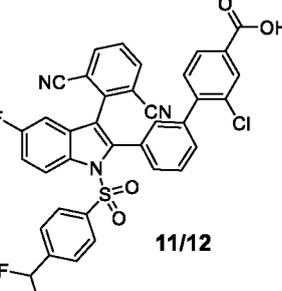
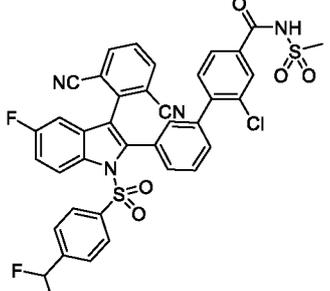
15 **Пример 32**

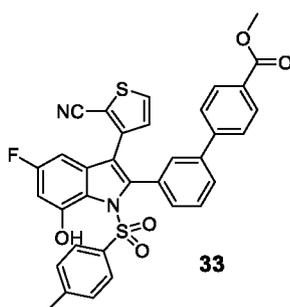
3'-(3-(2-Цианотиофен-3-ил)-1-тозил-1H-индол-2-ил)-N-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (32)

- 20 Мутный раствор соединения **30/1** (100 мг, 0,17 ммоль), метансульфонамида (17 мг, 0,17 ммоль), DMAP (21 мг, 0,17 ммоль) и EDCI (50 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре. Продукт выделяли из смеси с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **32** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12,30 (с, 1H), 8,31-7,92 (м, 4H), 7,83 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,65-7,62 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,42-7,39 (м, 4H), 7,30-7,26 (м, 3H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); МС: 652,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**Примеры 32/1 – 32/5**

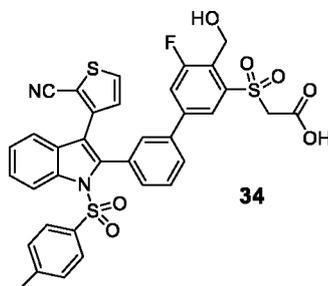
Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 32, используя соответствующие исходные вещества.

№	исходное вещество	структура	аналитические данные
32/ 1	 30/4		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 12,09 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,54-7,23 (м, 7H), 7,10-6,96 (м, 3H), 3,28 (с, 1H), 2,46-2,42 (м, 1H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,51-1,46 (м, 1H), 1,35-1,32 (м, 1H); МС: 658,0 (M+Na) $^+$ .
32/ 2	 3/32		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,27 (дд, $J = 9,1, 4,4$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,46-7,28 (м, 5H), 7,20-7,07 (м, 2H), 6,94 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,57-6,48 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 3,95 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,72 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,34 (с, 6H); МС: 685,0 (M+1) $^+$ .
32/ 3	 3/32		
32/ 4	 30/4	 32/4	$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 12,32 (с, 1H), 8,31-8,28 (м, 1H), 8,11 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,99-7,97 (м, 2H), 7,55-7,35 (м, 4H), 7,41-7,33 (м, 3H), 7,26-7,18 (м, 3H), 7,07-7,03 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); МС: 701,9 (M-1) $^-$ .
32/ 5	 11/12		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ : 8,44 (дд, $J = 9,0, 4,0$ Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 3H), 7,93 (дд, $J = 8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,55-7,32 (м, 9H), 7,12 (с, 1H), 6,95 (дд, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 3,36 (с, 3H); МС: 756,8 (M-1) $^-$ .

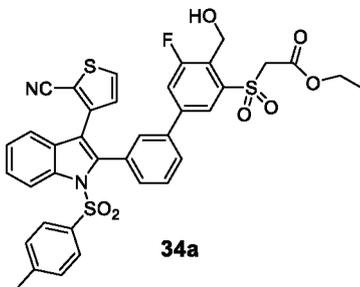
**Пример 33**

Метил-3'-((3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-7-гидрокси-1-тозил-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (33)

- 5 К раствору соединения **1/101** (120 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (6 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  медленно добавляли  $\text{VBr}_3$  (10 мл, 1 М в ДХМ). Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 40 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали ЕА (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали.
- 10 Остаток очищали препаративной ТСХ (ЕА:РЕ = 1:1) с получением соединения **33** в виде желтого маслянистого вещества.

**Пример 34**

- 15 Стадия 1: этил-2-((3'-((3-(2-цианотиофен-3-ил)-1-тозил-1*H*-индол-2-ил)-5-фтор-4-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (34а)



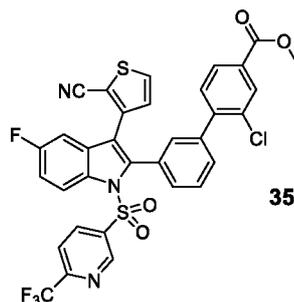
- К раствору соединения **1** (290 мг, 0,54 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли соединение **P3-1** (193 мг, 0,54 ммоль),  $\text{V}_2\text{Pin}_2$  (166 мг, 0,65 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (39 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{KOAc}$  (107 мг, 1,09 ммоль). Смесь перемешивали при  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали смесь, концентрировали фильтрат

при пониженном давлении и очищали остаток препаративной ТСХ (EA:PE = 1:1) с получением соединения **34a** в виде желтого маслянистого вещества.

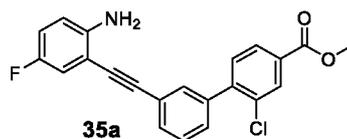
Стадия 2: 2-((3'-(3-(2-Цианотиофен-3-ил)-1-тозил-1*H*-индол-2-ил)-5-фтор-4-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (**34**)

- 5 К раствору соединения **34a** (90 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (26 мг, 0,62 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем удаляли EtOH, добавляли воду и доводили pH до <4, добавляя 2 н. HCl. Экстрагировали смесь EA (3 x 40 мл) и промывали объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и
- 10 очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **34** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,42 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64-7,30 (м, 9H), 7,20 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС: 718,1 (M+18)<sup>+</sup>.

### 15 Пример 35

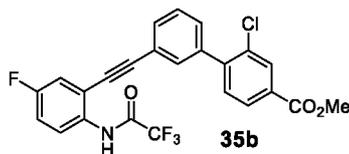


Стадия 1: Метил-3'-((2-амино-5-фторфенил)этинил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**35a**)



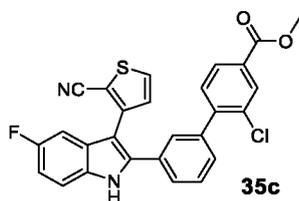
- 20 К раствору соединения **P5** (5,00 г, 15,4 ммоль) в ТЭА (60 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (710 мг, 0,61 ммоль), CuI (175 мг, 0,92 ммоль), PPh<sub>3</sub> (241 мг, 0,92 ммоль) и 2-этинил-4-фторанилин (2,70 г, 20,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали смесь, концентрировали фильтрат и очищали остаток с помощью FCC (PE:EA = 2:1) с получением соединения **35a**
- 25 в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: Метил-2-хлор-3'-((5-фтор-2-(2,2,2-трифторацетиламино)фенил)этинил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**35b**)



К раствору соединения **35a** (300 мг, 0,79 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли АТФК (199 мг, 0,95 ммоль) и ТЭА (120 мг, 1,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли ДХМ (20 мл) и промывали смесь H<sub>2</sub>O (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением неочищенного соединения **35b** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Метил-2-хлор-3'-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**35c**)



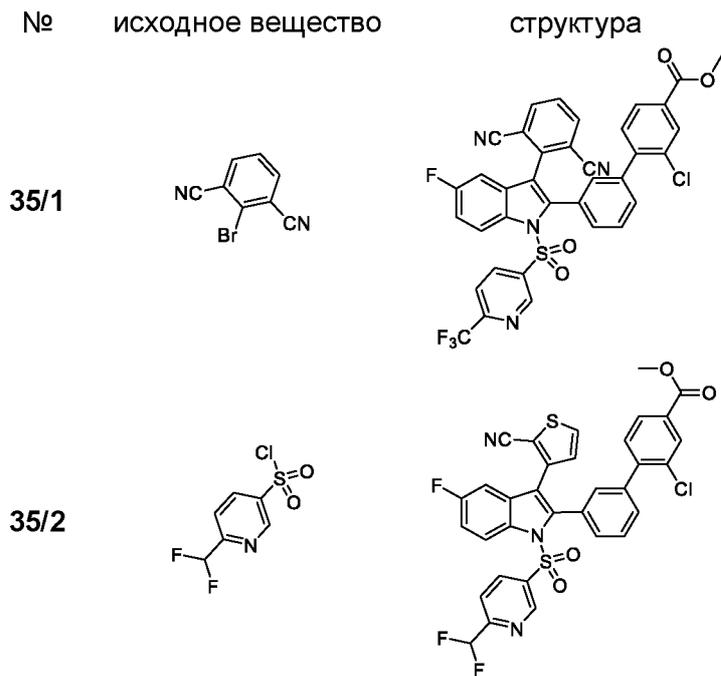
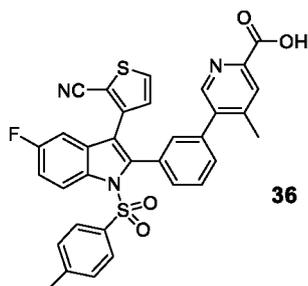
К раствору соединения **35b** (320 мг, 0,67 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли 3-бромтиофен-2-карбонитрил (190 мг, 1,01 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (185 мг, 1,34 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (77 мг, 67 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали смесь при 100 °C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, выливали в EA (20 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (2 x 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:3) с получением соединения **35c** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: Метил-2-хлор-3'-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**35**)

К раствору соединения **35c** (200 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0 °C добавляли NaN (60% в минеральном масле, 50 мг, 1,23 ммоль) и 6-(трифторметил)пиридин-3-сульфонилхлорид (201 мг, 0,82 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и выливали в холодный насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Смесь экстрагировали EA (2 x 50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:3) с получением соединения **35** в виде желтого твердого вещества.

Примеры 35/1 – 35/2

Следующие примеры получали таким же образом, как описано для примера 35, используя соответствующие исходные вещества.

**Пример 36**

5 5-(3-(3-(2-Цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-2-ил)фенил)-4-метилпиколиновая кислота (36)

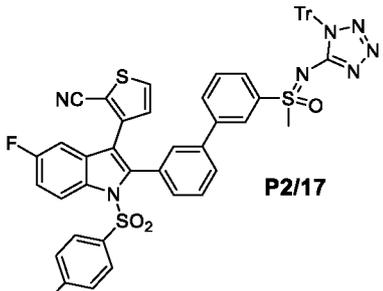
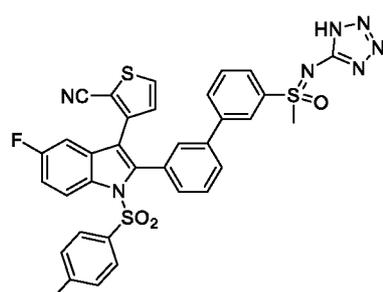
К перемешанному раствору соединения **2/13** (150 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1 н. LiOH (1 мл) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь экстрагировали EA (100 мл), промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **36** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,39 (с, 1H), 8,28 (дд, J = 10,0, 4,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 4H), 7,27 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,20-7,18 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); МС: 606,0 (M-1)<sup>-</sup>.

15

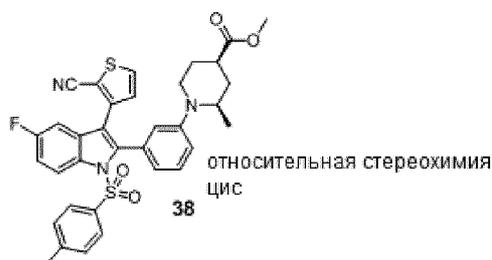
**Пример 36/1**

Следующий пример получали таким же образом, как описано для примера 36, используя соответствующее исходное вещество.



№	исходное вещество	структура	аналитические данные
37/1	 <p><b>P2/17</b></p>		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,33-8,30 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02-7,76 (м, 5H), 7,61 (с, 1H), 7,51 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 3H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); МС: 694,0 (M+1) <sup>+</sup> .

### Пример 38

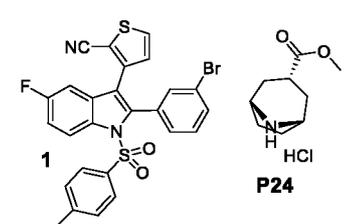
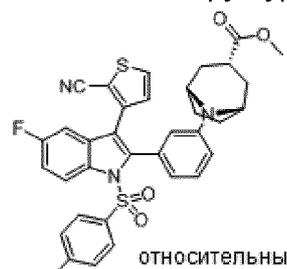


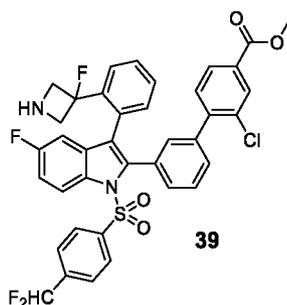
#### 5 rel-Метил-(2R,4R)-1-(3-(3-(2-цианотиофен-3-ил)-5-фтор-1-тозил-1H-индол-2-ил)фенил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (38)

К раствору соединения **1** (500 мг, 0,91 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли *rel*-метил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (215 мг, 1,36 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (869 мг, 2,27 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (83 мг, 90 мкмоль) и BINAP (113 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, выливали в EA (200 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:1) с получением соединения **38** в виде желтого маслянистого вещества.

### Пример 38/1

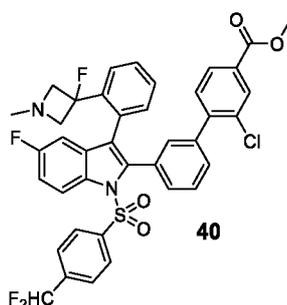
15 Следующий пример получали таким же образом, как описано для примера 38, используя соответствующие исходные вещества.

№	исходные вещества	структура
38/1	 <p><b>1</b>      <b>P24</b></p>	 <p>относительные стереоизомеры</p>

**Пример 39**

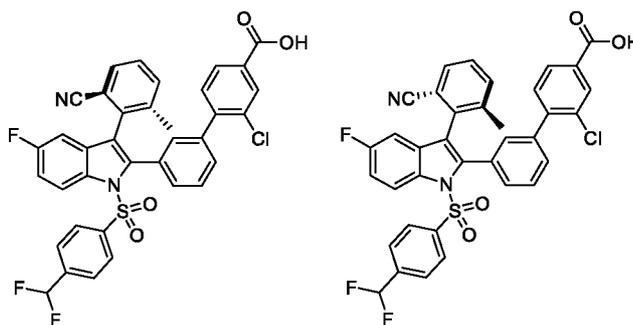
Метил-2-хлор-3'-((1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-3-(2-(3-фторазетидин-3-ил)фенил)-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (39)

- 5 К раствору соединения **1/114** (30 мг, 40 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выливали в воду и доводили до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Затем смесь экстрагировали EA и промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением соединения **39** в виде
- 10 желтого твердого вещества.

**Пример 40**

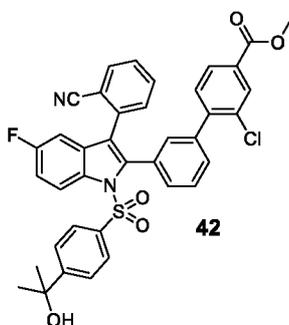
Метил-2-хлор-3'-((1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-3-(2-(3-фтор-1-метил-азетидин-3-ил)фенил)-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (40)

- 15 К раствору соединения **39** (27 мг, 40 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли формальдегид (0,2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (82 мг, 0,37 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (40 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3 x 20
- 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 1:1) с получением соединения **40** в виде желтого твердого вещества.

**Пример 41/1 и пример 41/2**

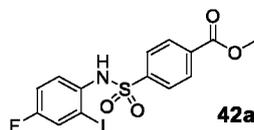
Выделенные атропизомеры 2-хлор-3'-(3-(2-циано-6-метилфенил)-1-((4-(дифтор-метил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (41/1 и 41/2)

5 Соединение **11/36** (300 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (прибор: Gilson-281; колонка: IE 20\*250, 10 мкм; подвижная фаза: *n*-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% DEA) = 55:45; время записи на один ввод пробы: 14 мин.; объем ввода пробы: 0,4 мл; раствор образца: 75 мг в 3 мл MeOH) с получением в качестве первого элюированного изомера (время удерживания: 10,28 мин.) соединения **41/1** и в качестве второго элюированного изомера (время удерживания: 14,35 мин.) соединения **41/2**. ЯМР соответствует примеру **11/36**; МС: 669,0 (M-1)<sup>-</sup>.

**Пример 42**

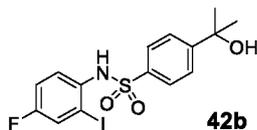
15

Стадия 1: Метил 4-(*N*-(4-фтор-2-йодфенил)сульфамойл)бензоат (**42a**)



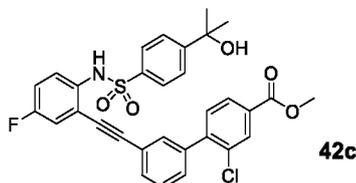
20 К раствору 4-фтор-2-йоданилина (2,00 г, 8,43 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли метил-4-(хлорсульфонил)бензоат (2,20 г, 9,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный солевой раствор (40 мл) и отфильтровывали образовавшееся твердое вещество, промывали EA (30 мл) и водой (30 мл). Неочищенный продукт лиофилизировали с получением соединения **42a** в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: *N*-(4-Фтор-2-йодфенил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид (**42b**)



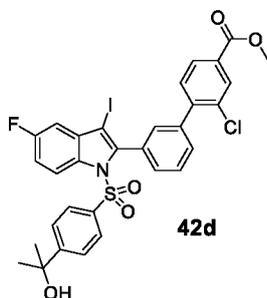
К раствору соединения **42a** (3,50 г, 8,04 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно, в течение 20 минут добавляли раствор MeMgBr (2,0 М в ТГФ, 20 мл, 40,0 ммоль) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 6 часов, затем оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и экстрагировали полученную смесь EA (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo* с получением соединения **42b** в виде белого твердого вещества.

10 Стадия 3: Метил-2-хлор-3'-((5-фтор-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)сульфонамидо)фенил)-этинил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**42c**)



К раствору соединения **42b** (1,30 г, 2,98 ммоль) и соединения **P30** (740 мг, 2,74 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли CuI (23 мг, 0,12 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (130 мг) и ТЭА (830 мг, 8,22 ммоль). Смесь перемешивали при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут в атмосфере аргона и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EA (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE: EA = 5: 1) с получением соединения **42c** в виде бледно-желтого твердого вещества.

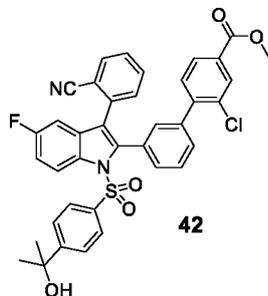
20 Стадия 4: Метил-2-хлор-3'-((5-фтор-1-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)сульфонил)-3-йод-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**42d**)



К раствору соединения **42c** (500 мг, 0,86 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (368 мг, 2,67 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли NIS (608 мг, 2,67 ммоль) при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на 30 минут и перемешивали в течение ночи. Смесь промывали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3 x 20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали,

концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **42d** в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Метил-2-хлор-3'-(3-(2-цианофенил)-5-фтор-1-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)сульфонил)-1*H*-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (**42**)

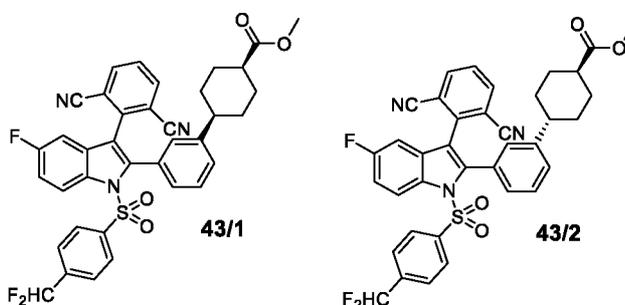


5

К раствору соединения **42d** (350 мг, 0,49 ммоль), (2-цианофенил)бороновой кислоты (217 мг, 1,47 ммоль) и  $K_2CO_3$  (210 мг, 1,47 ммоль) в смеси диоксана и  $H_2O$  (15 мл, 10:1) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (45 мг) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 часов, охлаждали, гасили водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 x 20 мл).

10 Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (PE:EA = 8: 5) с получением соединения **42** в виде желтого твердого вещества.

#### Пример 43/1 и пример 43/2

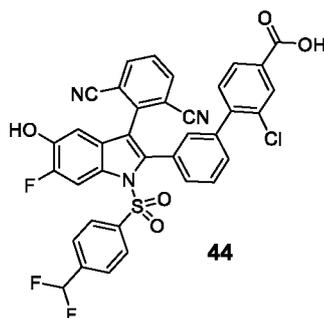


15

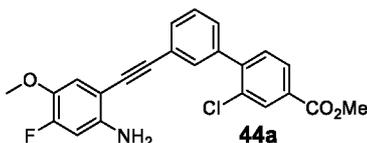
Выделенные изомеры метил-(1*s*,4*s*)-4-(3-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксилат (**43/1**) и метил-(1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксилат (**43/2**)

20 К раствору соединения **8/4** (665 мг, 1,00 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере  $H_2$ . Катализатор отфильтровывали и промывали MeOH (15 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (EA:PE = 1:3) с получением двух выделенных соединений **43/1** и **43/2** в виде белых твердых веществ, соответственно.

25

**Пример 44**

Стадия 1: Метил-3'-((2-амино-4-фтор-5-метоксифенил)этинил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (44a)

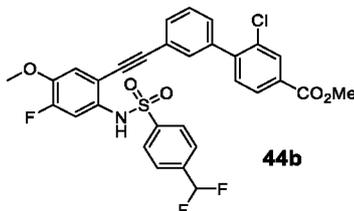


5

К раствору соединения **P30** (1,39 г, 5,10 ммоль) в ТЭА (20 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (237 мг, 205 мкмоль), CuI (78 мг, 0,41 ммоль), PPh<sub>3</sub> (108 мг, 0,41 ммоль) и 2-бром-5-фтор-4-метоксианилин (1,34 г, 6,12 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA = 1:1) с получением соединения **44a** в виде светло-желтого твердого вещества.

10

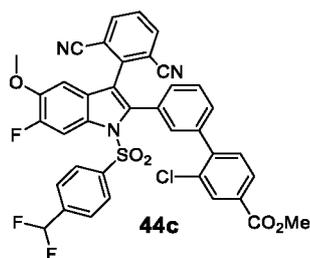
Стадия 2: Метил-2-хлор-3'-((2-((4-(дифторметил)фенил)сульфонамидо)-4-фтор-5-метоксифенил)этинил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (44b)



15 К раствору соединения **44a** (818 мг, 2,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-(дифторметил)бензол-1-сульфонилхлорид (542 мг, 2,40 ммоль), пиридин (316 мг, 4,00 ммоль) и DMAP (89 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли ДХМ (20 мл) и промывали смесь 2 н. водным раствором HCl (2 x 20 мл) и насыщенным соевым раствором (40 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:ДХМ = 1:1) с получением соединения **44b** в виде белого твердого вещества.

20

Стадия 3: Метил-2-хлор-3'-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-6-фтор-5-метокси-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (44c)



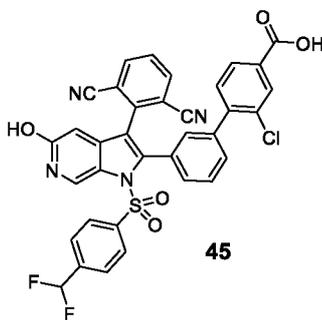
К раствору соединения **44b** (599 мг, 1,00 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 2-бром-изофталонитрил (310 мг, 1,50 ммоль),  $K_2CO_3$  (276 мг, 2,00 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_4$  (47 мг, 40 мкмоль) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 часов в атмосфере  $N_2$ . После завершения смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в EA (20 мл) и промывали  $H_2O$  (2 x 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали с помощью FCC (EA:PE = 1:1) с получением соединения **44c** в виде желтого твердого вещества.

10 Стадия 4: 2-Хлор-3'-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-6-фтор-5-гидрокси-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (**44**)

К раствору соединения **44c** (390 мг, 0,53 ммоль) в  $CCl_4$  (10 мл) добавляли йодтри-метилсилан (5 мл) и NaI (159 мг, 1,06 ммоль) и перемешивали смесь при 85 °С в течение ночи. Удаляли растворитель и разделяли остаток между насыщенным водным раствором  $NaS_2O_3$  и EA. Водную фазу снова экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **44** в виде белого твердого вещества.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8,12 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 8,10-7,93 (м, 4H), 7,70 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,58-7,29 (м, 8H), 7,00 (с, 1H), 6,83-6,48 (м, 2H), МС: 696,0 (M-1) $^-$ .

20

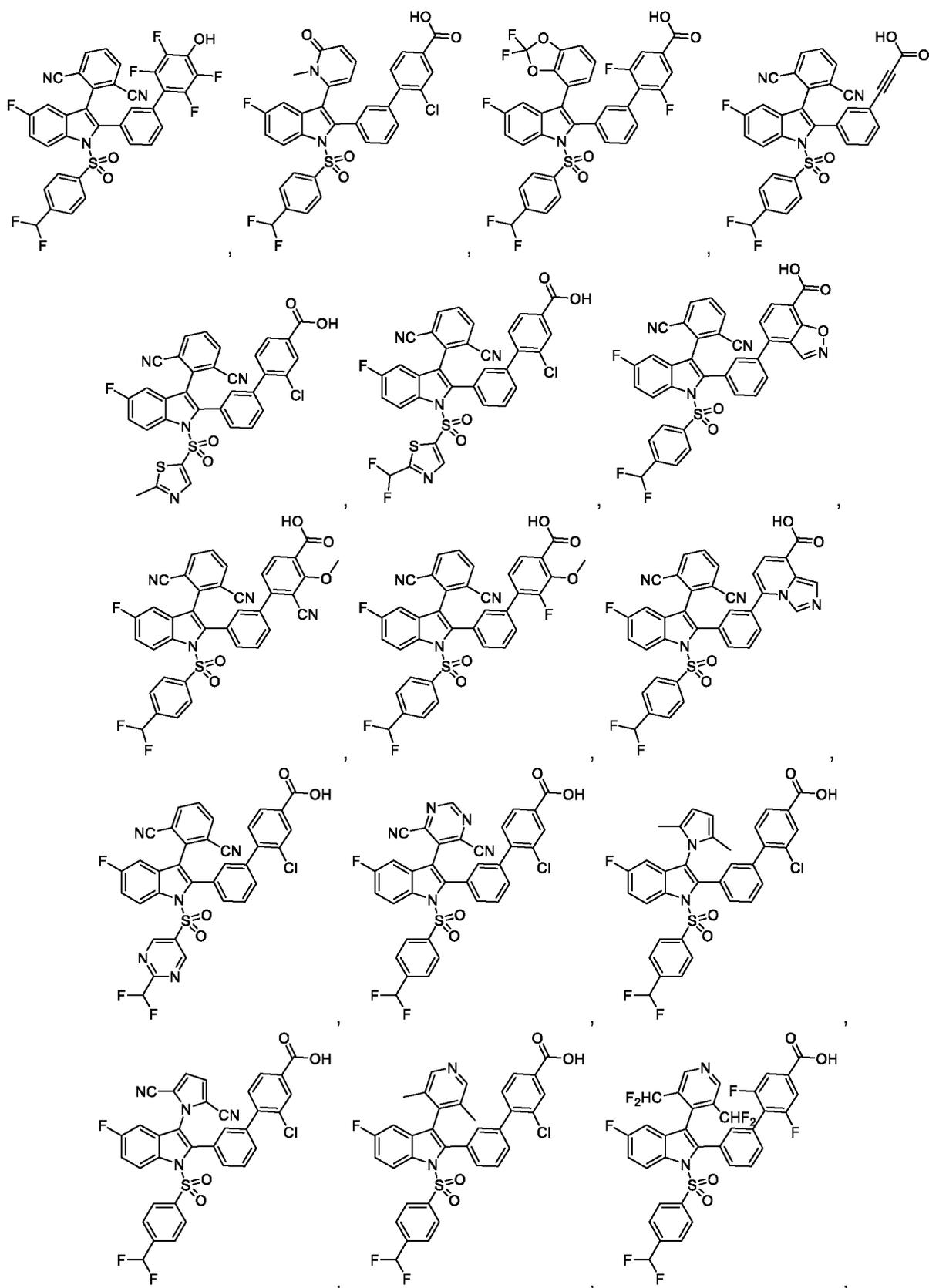
Пример 45

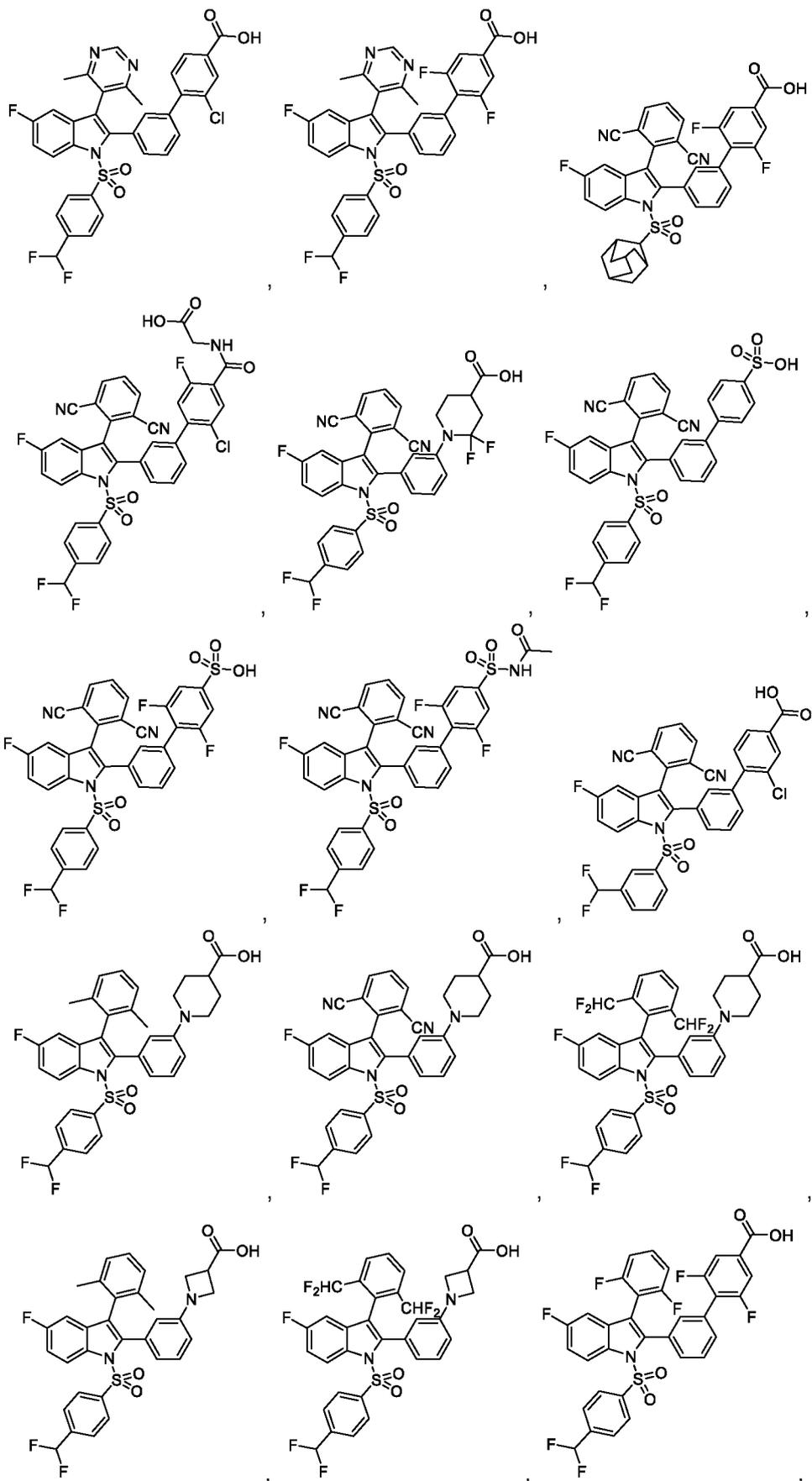


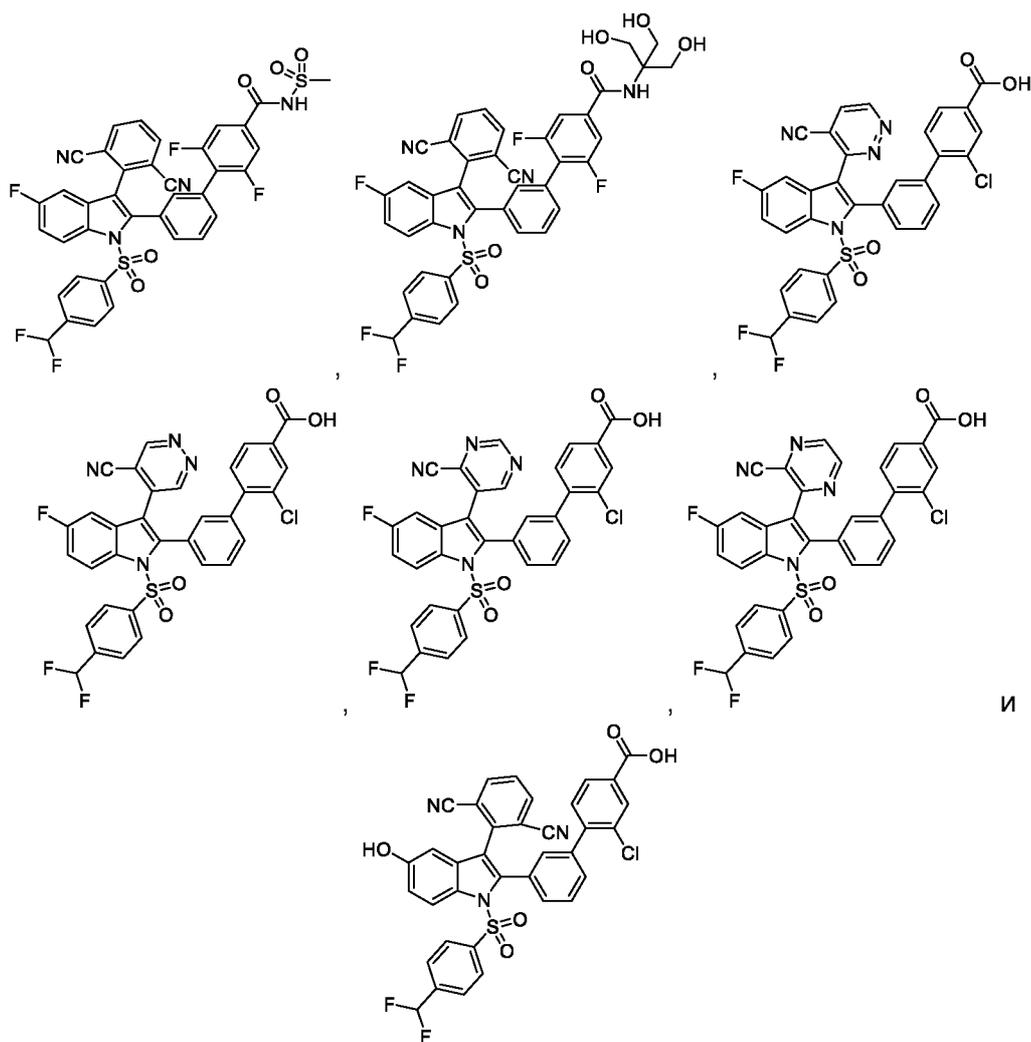
25 2-Хлор-3'-(3-(2,6-дицианофенил)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-5-гидрокси-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (**45**)

Обработка раствора соединения **29/3** в ACN (10 мл) хлортриметилсиланом и йодидом натрия при кипячении с обратным холодильником приводит к получению соединения **45**.

Способами, описанными выше, с использованием соответствующих строительных блоков могут быть получены следующие соединения:







## 5 Исходные растворы соединений

Экспериментальные соединения обычно растворяли, испытывали и хранили в виде 20 мМ исходных растворов в ДМСО. Поскольку производные сульфонилуксусной кислоты подвергаются декарбоксилированию в указанных условиях, их исходные растворы получали, испытывали и хранили в виде 20 мМ исходных растворов в ДМСО, содержащих 100 мМ трифторуксусной кислоты (5 эквивалентов). Производные сульфонилуксусной кислоты стабильны при хранении в форме твердого вещества при комнатной температуре в течение длительного времени, как описано в публикации Griesbrecht et al. (Synlett 2010:374) или Faucher et al. (J. Med. Chem. 2004;47:18).

## 15 Анализ активности TR-FRET

Экспрессировали рекомбинантный лиганд-связывающий домен GST-LXR $\beta$  (LBD; аминокислоты 156-461; NP009052; SEQ ID NO:4) в *E. coli* и очищали аффинной хроматографией на глутатион-сефарозе. Пептид-коактиватор NCoA3,

биотинилированный на N-конце (SEQ ID NO:7), синтезировали химически (Eurogentec).  
 Анализы проводили в 384-луночном формате (конечный аналитический объем 25  
 мкл/луночка) в буфере Tris/HCl (pH 6,8), содержащем KCl, альбумин бычьей сыворотки,  
 Triton-X-100 и 1 мкМ 24(S)-25-эпоксихолестерина в качестве LXR-предстимулирующего  
 5 агониста. Получали аналитический буфер и титровали экспериментальные соединения  
 (потенциальные обратные агонисты LXR) с получением конечных аналитических  
 концентраций 50 мкМ, 16,7 мкМ, 5,6 мкМ, 1,9 мкМ, 0,6 мкМ, 0,2 мкМ, 0,07 мкМ, 0,02 мкМ,  
 0,007 мкМ, 0,002 мкМ с одним контрольным образцом с носителем. В конце добавляли  
 смесь для обнаружения, содержащую анти-GST-Tb криптат (CisBio; 610SAXLB) и  
 10 стрептавидин-XL665 (CisBio; 610SAXLB) в качестве флуоресцентного донора и акцептора,  
 соответственно, а также пептид-коактиватор и белок LXR $\beta$ -LBD (SEQ ID NO:4).  
 Реакционную смесь тщательно перемешивали, уравнивали в течение 1 часа при 4  
 °C и обнаруживали близость LXR $\beta$  и пептида-коактиватора, измеряя флуоресценцию в  
 мультипланшет-ридере (PerkinElmer Life Science) при длине волны возбуждения 340 нм и  
 15 длине волны испускания 615 и 665 нм. Анализы проводили в трех экземплярах.

Конечные аналитические концентрации компонентов:

240 мМ KCl, 1 мкг/мкл BSA, 0,002% Triton-X-100, 125 пг/мкл анти-GST-Tb криптата, 2,5  
 нг/мкл стрептавидин-XL665, пептид-коактиватор (400 нМ), белок LXR $\beta$  (530 мкг/мл, т.е. 76  
 нМ).

20

**Анализ временной трансфекции репортера LXR Gal4**

Состояние активности LXR $\alpha$  и LXR $\beta$  определяли посредством обнаружения  
 взаимодействия с белком-коактиватором и белком-корепрессором в двугибридных  
 экспериментах у млекопитающих (M2H). Для этого экспрессировали методом  
 25 транзientной трансфекции полноразмерные (FL) белки LXR $\alpha$  (аминокислоты 1-447;  
 NP005684; SEQ ID NO:1) или LXR $\beta$  (аминокислоты 1-461; NP009052; SEQ ID NO:2) или  
 лиганд-связывающие домены (LBD) LXR $\alpha$  (аминокислоты 155-447 SEQ ID NO:3) или LXR $\beta$   
 (аминокислоты 156-461; SEQ ID NO:4) из pCMV-AD (Stratagene) в форме гибридов с  
 доменом транскрипционной активации NF $\kappa$ B. В качестве кофакторов экспрессировали  
 30 домены коактиватора 1 стероидного рецептора (SRC1; аминокислоты 552-887; SEQ ID  
 NO:5) или корепрессора NCoR (аминокислоты 1906-2312; NP006302; SEQ ID NO:6) в  
 форме гибридов с ДНК-связывающим доменом фактора транскрипции дрожжей GAL4 (из  
 pCMV-BD; Stratagene). Взаимодействие определяли по активации коэкспрессированного  
 репортерного гена люциферазы светляков под управлением промотора, содержащего  
 35 повторяющиеся GAL4-чувствительные элементы (вектор pFRLuc; Stratagene).  
 Эффективность трансфекции регулировали совместной трансфекцией конститутивно  
 активного репортера люциферазы *Renilla reniformis* pRL-CMV (Promega). Клетки HEK293  
 выращивали в минимальной поддерживающей среде (MEM) с 2 мМ L-глутамин и в

сбалансированном солевом растворе Эрла с добавлением 8,3% эмбриональной бычьей сыворотки, 0,1 мМ заменимых аминокислот, 1 мМ пирувата натрия, при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub>. 3,5×10<sup>4</sup> клеток на лунку помещали в 96-луночные планшеты для клеточных культур в питательной среде с добавлением 8,3% эмбриональной бычьей сыворотки на 16-20 часов до конфлюентности ~90%. Для трансфекции убирали среду и добавляли плазмиды, экспрессирующие LXR и кофактор, а также репортерные плазмиды в 30 мкл среды OPTIMEM на лунку, содержащей в качестве носителя полиэтиленимин (PEI). Типичное количество трансфицированных плазмид на лунку: pCMV-AD-LXR (5 нг), pCMV-BD-кофактор (5 нг), pFR-Luc (100 нг), pRL-CMV (0,5 нг). Исходные растворы соединений получали в ДМСО, предварительно разбавляли в MEM до общего объема 120 мкл и добавляли через 4 часа после добавления трансфекционной смеси (конечная концентрация носителя не превышает 0,2%). Клетки инкубировали еще 16 часов, лизировали в течение 10 минут в 1 x буфере для пассивного лизиса (Promega) и последовательно измеряли активность люциферазы светляков и Renilla в том же клеточном экстракте, используя буферы, содержащие D-люциферин и целентеразин, соответственно. Измерения люминесценции проводили в BMG-люминометре.

	<b>Материалы</b>	<b>Компания</b>	<b>Кат. №</b>
	Клетки HEK293	DSMZ	ACC305
20	MEM	Sigma-Aldrich	M2279
	OPTIMEM	LifeTechnologies	11058-021
	FCS	Sigma-Aldrich	F7542
	Glutamax	Invitrogen	35050038
	Пенициллин/страптавидин	Sigma Aldrich	P4333
25	Пируват натрия	Sigma Aldrich	S8636
	Заменимые аминокислоты	Sigma Aldrich	M7145
	Трипсин	Sigma-Aldrich	T3924
	PBS	Sigma Aldrich	D8537
	PEI	Sigma Aldrich	40.872-7
30	Буфер для пассивного лизиса (5x) Promega		E1941
	D-Люциферин	PJK	260150
	Целентеразин	PJK	26035

**Таблица 1. Данные активности LXR**

Диапазоны ( $EC_{50}$ ): –: отсутствие измеримой активности; A: >10 мкМ, B: 1 мкМ – <10 мкМ, C: 100 нМ – <1 мкМ, D: <100 нМ; курсивные обозначения означают, что эффективность (по сравнению с GW2033) составляет менее 40%.

№ примера	FRETβ	LBD-M2H Gal4α	LBD-M2H Gal4β	FL-M2H Gal4α	FL-M2H Gal4β
1/23	C	D	D		
1/26	<i>B</i>	C	<i>D</i>		
1/27	B	C	D		
1/28	B	C	<i>D</i>		
1/39	A	<i>B</i>	–		
1/40	B	C	D		
1/41	B	C	<i>D</i>		
1/42	B	<i>D</i>	D		
1/122	C			D	D
1/139	C			D	D
2	C			D	D
2/1	C			C	C
2/2	C			C	C
2/16	D			D	D
2/18	C			C	D
3	D			D	D
3/1	C			C	C
3/2	B			C	D
3/3	B			C	C
3/4	C			C	D
3/5	C			C	C
3/6	B			C	C
3/7	B			–	D
3/8	B	C	D		
3/9	B	C	D		
3/10	C			C	D
3/11	B			C	–
3/12	C			D	D
3/13	B			D	D
3/14	B			C	C
3/15	B			–	–
3/16	B	C	C		
3/17	B	C	D		
3/18	B	C	D		
3/19	B	C	C		
3/20	B	C	D		
3/21	C			D	D
3/22	D			D	D
3/23	C			D	D
3/24		D	D	D	D
3/25	B			C	D
3/26	B			C	D
3/27	B			C	C
3/28	A			–	B
3/29	B			–	–
3/30	C			D	D
3/31	C			C	C
3/32	C			C	D
3/33	B			C	D
3/34	C			C	D
3/35	C			C	D
3/36	B			C	C
3/37	C			D	D
3/38	C			D	D
3/39	C			C	D

№ примера	FRET $\beta$	LBD-M2H Gal4 $\alpha$	LBD-M2H Gal4 $\beta$	FL-M2H Gal4 $\alpha$	FL-M2H Gal4 $\beta$
3/40	B			C	D
3/41	B			D	D
3/42	B	C	D	C	D
3/43	B	C	C	C	D
3/44	B	D	D	D	D
3/45	B			C	C
3/46	C	D	D	D	D
3/47	C			D	D
3/48	C			D	D
3/49	C			D	D
3/50	C			D	D
3/51	B	C	C		
3/52	C			C	C
3/53	D			D	D
3/54	C			D	D
3/55	C			D	D
3/56	D			D	D
3/57	C			D	D
3/58	B			D	D
3/59	D			D	D
3/60	C			D	D
3/61	C			C	C
3/62	C			C	D
3/63	D			D	D
3/64	C			D	D
3/65	C			D	D
3/66	B			C	C
3/67	C			C	C
3/68	C			D	D
3/69	C			C	C
3/70	C			C	C
3/71	D			D	D
3/72	D			D	D
3/73	D			D	D
4	B			D	C
4/1	B			C	D
4/2	B			C	C
4/3	B			D	D
5	C			B	B
5/1	C			B	C
5/2	C			C	C
5/3	C				D
5/4	B			C	D
5/5	C			C	C
5/6	C			D	D
5/7	C			C	D
5/8	C			C	C
5/9	C			C	D
5/10	B			C	C
6	C			D	D
6/1	C			D	D
6/2	C			D	D
6/3	D			D	D
8	C			C	D
8/1	C			D	D
8/3	C			C	D
8/7	C			C	D
8/8	D			D	D
10	C			D	C
10/1	D			D	D

№ примера	FRET $\beta$	LBD-M2H Gal4 $\alpha$	LBD-M2H Gal4 $\beta$	FL-M2H Gal4 $\alpha$	FL-M2H Gal4 $\beta$
10/2	D			D	D
10/3	D			D	D
10/4	D			C	D
11	D			D	D
11/1	D			D	D
11/2	D			D	D
11/3	D			D	D
11/4	C			D	D
11/5	D			D	D
11/6	D			D	D
11/7	D			D	D
11/8	D			D	D
11/9	D			D	D
11/10	D			D	D
11/11	D			D	D
11/12	D			D	D
11/13	D			D	D
11/14	D			D	D
11/15	D			D	D
11/16	C			D	D
11/17	D			D	D
11/18	C			D	D
11/19	C			D	D
11/20	C			D	D
11/21	D			D	D
11/22	D			D	D
11/23	D			D	D
11/24	C			C	C
11/25	C			C	D
11/26	D			D	D
11/27	D			D	D
11/28	D			D	D
11/29	D			D	D
11/30	D			D	D
11/31	D			D	D
11/32	D			D	D
11/33	D			D	D
11/34	D			D	D
11/35	D			D	D
11/36	D			D	D
11/37	D			D	D
11/38	D			D	D
C11/39	C			D	D
11/40	C			D	D
11/41	D			D	D
11/42	A			C	C
11/43	C			C	C
11/44	D			D	D
11/45	D			D	D
11/46	D			D	D
11/47	C			C	C
C11/48	D			D	D
11/49	D			D	D
11/50	D			D	D
11/51	D			D	D
11/52	D			D	D
11/53	D			D	D
11/54	D			D	D
11/55	D			D	D
11/56	D			D	D

№ примера	FRET $\beta$	LBD-M2H Gal4 $\alpha$	LBD-M2H Gal4 $\beta$	FL-M2H Gal4 $\alpha$	FL-M2H Gal4 $\beta$
11/57	D			D	D
11/58	D			D	D
11/59	D			D	D
11/60				D	D
11/61	C			D	D
11/62	C			D	D
11/63	C			D	D
11/64	C			D	D
11/65	D			D	D
11/66	C			D	D
11/67	C			D	D
11/68	D			D	D
11/69	D			D	D
12	C			D	D
12/1	C			D	D
12/2	C			D	D
12/3	C			D	D
12/4	C			D	D
12/5	D			D	D
12/6	B			C	B
12/7	C			C	C
12/8	B			C	C
12/9	C			C	C
12/10	D			D	D
13	C	D	D		
13/1	B	D	D		
15	A	B	A		
15/1	B	C	C		
15/2	A	C	C		
15/3	A	-	-		
15/4	B	C	D		
15/5	B	D	D		
15/6	B	-	C		
17	A	-	B		
19	A	-	-		
20	C	D	D		
20/2	B	C	D		
20/3	C	D	D		
20/4	B	D	D		
20/5	B	C	C		
20/6	C	C	D		
20/7	B	C	D		
20/11	C	D	D		
20/12	B	D	D		
20/13	C	D	D		
20/14	C	D	D		
20/15	C	-	C		
20/16	B	C	C		
20/17	-	-	C		
20/18	-	C	D		
20/19	A	C	C		
20/20	B	B	C		
20/21	B	C	D		
20/22	C	C	C		
20/23	B	C	C		
21	A	-	B		
21/1	B	B	B		
21/2	B	B	B		
21/3	D			D	D
22	B	C	C		

№ примера	FRET $\beta$	LBD-M2H Gal4 $\alpha$	LBD-M2H Gal4 $\beta$	FL-M2H Gal4 $\alpha$	FL-M2H Gal4 $\beta$
23	A	C	C		
23/1	B	-	D		
23/2	C			D	D
23/3	C			D	D
24	B	C	D		
25	B	C	D		
26	C	D	D		
26/1	B	C	D		
27	B	-	C		
27/1	B	-	-		
27/2	B	-	-		
27/3	A	-	-		
28	B	B	C		
30	C	D	D		
30/1	C	C	D		
30/2	B	C	C		
30/3		C	C		
30/4	B	C	D		
30/5	B	C	D		
30/6	B	C	C		
30/7	C	D	D		
30/8	B	C	C		
30/9	B	C	D		
30/10	A	-	-		
30/11	C	C	D		
30/12	B	B	C		
30/13	C	C	D		
30/14	B	C	C		
30/15	B	C	C		
30/16	B			C	C
31	B	C	C		
32	C	C	C		
32/1	C	C	D		
32/2	C			C	C
32/4	D			D	D
32/5	D			D	D
36	B			C	C
36/1	C			D	D
37	C			D	D
37/1	C			C	C
41/1	D			D	D
41/2	D			D	D
44	C			D	D

### Фармакокинетика

Фармакокинетику соединений оценивали у мышей после однократного введения дозы и перорального введения. Содержание в крови/плазме и печени измеряли с помощью ЖХ-МС.

5

Ниже представлен план исследования:

Животные: Самцы C57/bl6/J (Janvier)

Корм: стандартный корм для грызунов

Доза: 20 мг/кг

Содержание животных: животных оставляли без корма по меньшей мере за 12 часов до введения

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

5 Усыпление: в указанное время (4, 12 или 24 часа) после введения

Биоаналитические методы: ЖХ-МС образцов печени и крови/плазмы

## Таблица 2. Результаты исследования

Диапазоны:

10 содержание в крови/плазме: **A:** >1 мкМ, **B:** 300 нМ – ≤1 мкМ, **C:** 100 нМ – <300 нМ, **D:** <100 нМ;

содержание в печени: **A:** <300 нМ, **B:** 300 нМ – ≤1 мкМ, **C:** 1 мкМ – ≤3 мкМ, **D:** >3 мкМ;

отношение содержания в печени/плазме: **A:** <3, **B:** 3 – ≤10, **C:** 10 – ≤30, **D:** >30;

№ примера	момент времени (ч.)	содержание в крови/плазме	содержание в печени	отношение содержания в печени/плазме
<b>GSK2033</b> (сравнительный пример)	4	ниже НПКО (14,4 нг/мл)	ниже НПКО (9,6 нг/мл)	–
<b>SR9238</b> (сравнительный пример)	4	ниже НПКО	ниже НПКО	–
<b>3/24</b>	4	<b>D</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>3/48</b>	12	ниже НПКО (1,2 нг/мл)	<b>A</b>	–
<b>5/3</b>	4	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>
<b>8</b>	4	<b>B</b>	<b>D</b>	<b>B</b>
<b>23/2</b>	4	<b>B</b>	<b>D</b>	<b>C</b>
<b>30/4</b>	4	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>
<b>30/7</b>	4	<b>D</b>	<b>B</b>	<b>D</b>

15 Авторами изобретения подтверждено, что структурно неродственные обратные агонисты LXR **GSK2033** и **SR9238** не являются перорально биодоступными. Установлено, что соединения согласно настоящему изобретению являются перорально биодоступными, и указанные соединения эффективно достигают печеночной ткани-мишени, что может обеспечивать минимизацию системного воздействия, которое является нежелательным.

### Мышиная модель краткосрочного HFD:

Оценивали транскрипционную регуляцию некоторых генов-мишеней LXR *in vivo* под действием модуляторов LXR у мышей.

Для этого приобретали мышей C57BL/6J возрастом 8 недель у компании Elevage Janvier (Ренн, Франция). После акклиматизации на протяжении двух недель животным предварительно давали корм с высоким содержанием жиров (HFD) (Ssniff Spezialdiäten GmbH, Германия, Surwit EF D12330 mod, кат. № E15771-34), в котором 60% ккал обусловлено жирами, с дополнительным содержанием холестерина 1% (мас./мас.) (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури) в течение 5 дней. Животных выдерживали на указанном рационе на протяжении лечения модуляторами LXR. Экспериментальные соединения составляли в композицию в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозе (ГПМЦ) и вводили тремя дозами (от 1,5 до 20 мг/кг каждого) через желудочный зонд в соответствии со следующей схемой: в первый день животные получали препарат утром и вечером (около 17:00), во второй день животные получали последнюю дозу препарата утром через 4 часа отсутствия доступа к корму, и спустя 4 часа их усыпляли. Работы с животными проводили в соответствии с национальными правилами содержания и использования животных в Германии.

По окончании собирали печень, погружали в ледяной PBS на 30 секунд и нарезали на подходящие кусочки. Полученные кусочки быстро замораживали в жидком азоте и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Для клинического химического анализа проводили определение аланинаминотрансферазы (ALT, МЕ/мл), холестерина (CHOL, мг/дл) и триглицеридов (TG, мг/дл) в плазме, используя полностью автоматизированный настольный анализатор (Respons<sup>®</sup>910, DiaSys Greiner GmbH, Флахт, Германия) с системными наборами, предоставленными производителями.

**Анализ генной экспрессии в ткани печени.** Для получения общей РНК из замороженной ткани печени сначала гомогенизировали образцы (25 мг ткани печени) с буфером RLA (4 М гуанидинтиоцианата, 10 мМ Tris, 0,97% мас.:об.  $\beta$ -меркаптоэтанола). РНК получали с помощью системы для выделения общей РНК SV 96 (Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США) по инструкциям производителя. кДНК синтезировали из 0,8-1 мкг общей РНК, используя обратную транскриптазу кДНК All-in-One Supermix (Absource Diagnostics, Мюнхен, Германия). Проводили количественную ПЦР и анализ с помощью мастер-микса для генной экспрессии Prime time (Integrated DNA Technologies, Коралвилл, штат Айова, США) и 384-луночной системы для обнаружения последовательностей ABI 7900HT (Applied Biosystems, Фостер-Сити, США). Анализировали экспрессию следующих генов: Стеароил-СоА-десатураза 1 (*Scd1*), синтетаза жирных кислот (*Fas*) и белок 1, связывающий стеролрегулирующие элементы (*Srebp1*). Конкретные последовательности

праймеров и зондов (доступные в продаже) перечислены в таблице 3. кПЦР проводили при 95 °С в течение 3 минут, с последующими 40 циклами при 95 °С в течение 15 с и при 60 °С в течение 30 с. Все образцы, полученные в одной ОТ-реакции, испытывали в двух экземплярах. Генную экспрессию выражали в условных единицах и нормализовали относительно мРНК связывающего белка ТАТА-бокса домашнего гена (*Tbp*), используя метод сравнительного Ct.

Таблица 3. Праймеры, использованные для количественной ПЦР

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Последовательность зонда
<i>Fasn</i>	CCCCTCTGTTAATTGGC TCC (SEQ ID NO:8)	TTGTGGAAGTGCAGGTT AGG (SEQ ID NO:9)	CAGGCTCAGGGTGTCCC ATGTT (SEQ ID NO:10)
<i>Scd1</i>	CTGACCTGAAAGCCGAG AAG (SEQ ID NO:11)	AGAAGGTGCTAACGAA CAGG (SEQ ID NO:12)	TGTTTACAAAAGTCTCGC CCCAGCA (SEQ ID NO:13)
<i>Srebp1c</i>	CCATCGACTACATCCGC TTC (SEQ ID NO:14)	GCCCTCCATAGACACAT CTG (SEQ ID NO:15)	TCTCCTGCTTGAGCTTCT GGTTGC (SEQ ID NO:16)
<i>Tbp</i>	CACCAATGACTCCTATG ACCC (SEQ ID NO:17)	CAAGTTTACAGCCAAGA TTCACG (SEQ ID NO:18)	ACTCCTGCCACACCAGC CTC (SEQ ID NO:19)

10 **Таблица 4. Результаты исследования**

Диапазоны:

содержание в плазме: **A:** >1 мкМ, **B:** 300 нМ – ≤1 мкМ, **C:** 100 нМ – <300 нМ, **D:** <100 нМ;

содержание в печени: **A:** <300 нМ, **B:** 300 нМ – ≤1 мкМ, **C:** 1 мкМ – ≤10 мкМ, **D:** >10 мкМ;

отношение содержания в печени/плазме: **A:** <5, **B:** 5 – ≤30, **C:** 30 – ≤100, **D:** >100;

15 супрессия гена: **A:** >0,9, **B:** 0,6 – ≤0,9, **C:** 0,3 – ≤0,6, **D:** <0,3;

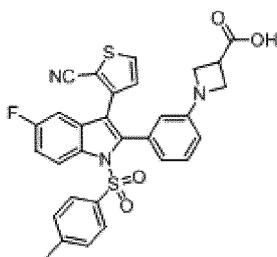
№ примера	доза [мг/кг]	содержание в плазме 4 ч.	содержание в печени 4 ч.	отношение содержания в печени/плазме 4 ч.
3/48	20	D	C	C
3/59	20	C	C	B
3/64	20	C	D	D

<b>3/73</b>	10	D	B	C
<b>5/3</b>	20	D	C	B
<b>8/8</b>	10	C	B	B
<b>10/1</b>	10	D	B	C
<b>10/2</b>	10	D	D	B
<b>11/11</b>	20	D	D	D
<b>11/12</b>	20	D	C	C
<b>11/13</b>	20	A	C	A
<b>11/16</b>	20	C	C	B
<b>11/17</b>	20	C	D	C
<b>11/23</b>	20	C	C	B
<b>11/26</b>	10	C	C	C
<b>11/27</b>	20	D	C	C
<b>11/33</b>	20	C	C	C
<b>11/37</b>	10	D	C	C
<b>11/49</b>	20	D	C	D
<b>11/51</b>	10	D	C	C
<b>11/53</b>	10	D	C	C
<b>11/62</b>	10	C	C	B
<b>11/63</b>	10	D	C	B
<b>11/65</b>	10	D	C	C
<b>21/3</b>	10	D	C	D
<b>23/2</b>	20	C	A	A
<b>32/5</b>	10	D	B	B

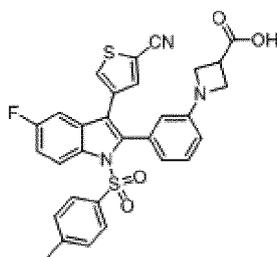
№ примера		Супрессия <i>Fasn</i> по сравнению с носителем	Супрессия <i>Srebp1c</i> по сравнению с носителем	Супрессия <i>Scd1</i> по сравнению с носителем
<b>3/48</b>	20	D	D	D
<b>3/59</b>	20	C	D	C
<b>3/64</b>	20	B	B	D
<b>3/73</b>	10	A	D	D
<b>5/3</b>	20	D	C	C
<b>8/8</b>	10	D	D	D
<b>10/1</b>	10	D	D	D
<b>10/2</b>	10	C	C	C
<b>11/11</b>	20	C	D	D
<b>11/12</b>	20	C	D	D

<b>11/13</b>	20	C	D	D
<b>11/16</b>	20	A	B	C
<b>11/17</b>	20	C	D	D
<b>11/23</b>	20	C	D	D
<b>11/26</b>	10	D	D	C
<b>11/27</b>	20	C	A	D
<b>11/33</b>	20	B	D	D
<b>11/37</b>	10	D	D	D
<b>11/49</b>	20	C	C	D
<b>11/51</b>	10	D	D	D
<b>11/53</b>	10	D	D	D
<b>11/62</b>	10	D	D	D
<b>11/63</b>	10	C	D	C
<b>11/65</b>	10	D	D	D
<b>21/3</b>	10	C	D	D
<b>23/2</b>	20	C	D	D
<b>32/5</b>	10	C	C	C

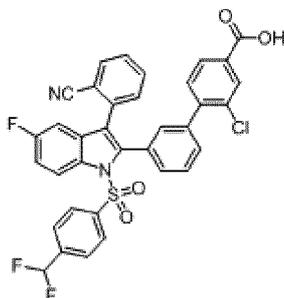
Трехкратное пероральное введение мышам доз на протяжении двух дней (утром и вечером первого дня, утром второго дня) соединений согласно настоящему изобретению приводит к высокому воздействию на печень с благоприятным соотношением содержания в печени/плазме. Печеночные гены-мишени LXR были эффективно угнетены. Указанные гены участвуют в транскрипционной регуляции печеночного липогенеза *de-novo* (Wang et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2015;16:678). Подавление указанных генов приводит к снижению содержания жира в печени (триглицеридов в печени).

**Сравнительные примеры**

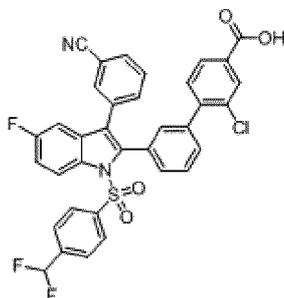
**Пример 3/32**  
 FRETβ 551 нМ (-98%)  
 LBD-M2H Gal4α 106 нМ (103%)  
 LBD-M2H Gal4β 13 нМ (81%)



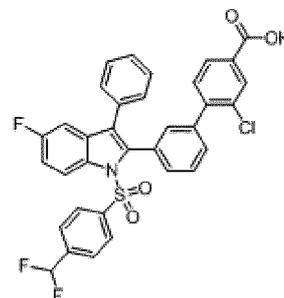
**Сравнительный пример C3/29**  
 FRETβ 4228 нМ (-102%)  
 FL-M2H Gal4α неактивный  
 FL-M2H Gal4β неактивный



**Пример 11/33**  
 FRETβ 19 нМ (-99%)  
 FL-M2H Gal4α 1.3 нМ (164%)  
 FL-M2H Gal4β 1.7 нМ (130%)



**Сравнительный пример C11/48**  
 FRETβ 49 нМ (-96%)  
 FL-M2H Gal4α 62 нМ (118%)  
 FL-M2H Gal4β 32 нМ (123%)

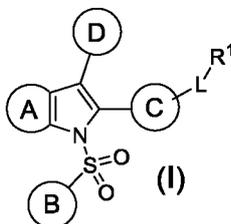


**Сравнительный пример C11/39**  
 FRETβ 104 нМ (-91%)  
 FL-M2H Gal4α 14 нМ (117%)  
 FL-M2H Gal4β 14 нМ (140%)

Сравнительные примеры иллюстрируют, что преимущество может быть обеспечено в том случае, если циклический фрагмент в 3-положении индола (или аналога) имеет по меньшей мере один заместитель в 1,2-ориентации (*орто*-заместитель).

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение, представленное Формулой (I):



5 его конъюгат с глицином, тауроконъюгат, энантиомер, диастереомер, таутомер, *N*-оксид, сольват, пролекарство и фармацевтически приемлемая соль,

где

(A) представляет собой аннелированный 5-6-членный цикл, образующий 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкила, оксо, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-COR<sup>11</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила; и

при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

при этом вновь образованный цикл является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо,

$\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила;

5 **В** выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

10 причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN,  $\text{SF}_5$ ,  $\text{NO}_2$ , оксо,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{OR}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен-(3-6-членного циклоалкила),  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила),  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{CO}_2\text{R}^{21}$ ,  $\text{O-C}_{1-6}$ -алкилен- $\text{CO}_2\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{O-COR}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{-COR}^{21}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{-CONR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{O-CONR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{-CO}_2\text{R}^{21}$  и  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ,

15 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила,

20 и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

25 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила,

и при этом необязательно два соседних заместителя у циклоалкильного или гетероциклоалкильного фрагмента образуют 5-6-членный ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N,

30 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила;

Ⓒ выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

5 причём циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(6-членного арила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(5-6-членного гетероарила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-COR<sup>31</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>,

15 где алкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно 20 содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

25 Ⓓ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

30 причём циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-

алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CR<sup>41</sup>(=N-OR<sup>41</sup>), C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-COR<sup>21</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,

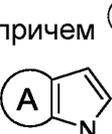
5 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CO-OC<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

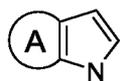
10 и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

15 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

20 и при этом необязательно два соседних заместителя у циклоалкильного или гетероциклоалкильного фрагмента образуют 5-6-членный ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N,

25 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

причем  имеет заместитель из вышеуказанных в 1,2-ориентации относительно связи с



или имеет аннелированный дополнительный цикл в 1,2-ориентации;

30 L выбран из группы, состоящей из связи, C<sub>1-6</sub>-алкилена, C<sub>2-6</sub>-алкенилена, C<sub>2-6</sub>-алкинилена, 3-10-членного циклоалкилена, 3-10-членного гетероциклоалкилена, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арилена и 5-10-членного гетероарилена, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

5 причем алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен, гетероциклоалкилен, арилен и гетероарилен являются незамещенными или замещенными 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, O-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup> и C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>,

15 где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

и при этом необязательно два соседних заместителя у ариленового и гетероариленового фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

20 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

25 R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>0-6</sub>-алкилен-OR<sup>41</sup>, Y-C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), Y-C<sub>0-6</sub>-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), Y-C<sub>0-6</sub>-алкилен-(6-членного арила), Y-C<sub>0-6</sub>-алкилен-(5-6-членного гетероарила), C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(=O)(-R<sup>41</sup>)=N-R<sup>75</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(=O)(-R<sup>41</sup>)=N-R<sup>75</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>n</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(=NR<sup>71</sup>)R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(=NR<sup>71</sup>)R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)(=NR<sup>71</sup>)R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(O)(=NR<sup>71</sup>)R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(=NR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(=NR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>OR<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>OR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-CONR<sup>41</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-

CONR<sup>41</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-COR<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-COR<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, X-C<sub>1-6</sub>-алкилен-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>,

5 где алкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

10 и при этом необязательно два соседних заместителя у арильного и гетероарильного фрагмента образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N, и

15 при этом указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>51</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-4</sub>-алкила,

20 при этом алкил является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила, CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>H, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила;

25 или R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup> и R<sup>22</sup>, R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup>, R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup>, соответственно, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, завершают 3-6-членное кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N; и

30 при этом вновь образованный цикл является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо,

$\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила;

$\text{R}^{71}$  независимо выбран из  $\text{H}$ ,  $\text{CN}$ ;  $\text{NO}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{C}(\text{O})\text{-OC}_{1-4}$ -алкила,

5 при этом алкил являются незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила),  $\text{OH}$ , оксо,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-4}$ -алкила,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{O-C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{O-галоген-C}_{1-4}$ -алкила;

10  $\text{R}^{75}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6-членного арила и 5-6-членного гетероарила,

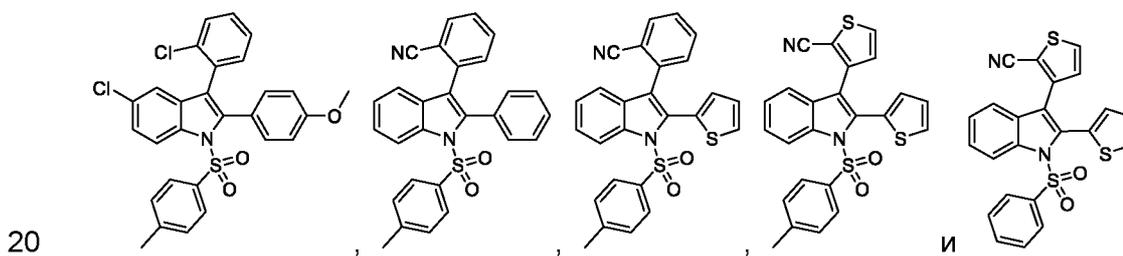
15 причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{CN}$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{Et}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OH}$ , оксо,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{OMe}$ ,  $\text{OEt}$ ,  $\text{OCHF}_2$  и  $\text{OCF}_3$ ;

$\text{X}$  независимо выбран из  $\text{O}$ ,  $\text{NR}^{51}$ ,  $\text{S}(\text{O})_n$ ,  $\text{S}(\text{=NR}^{71})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{=NR}^{71})$  и  $\text{S}(\text{=NR}^{71})_2$ ;

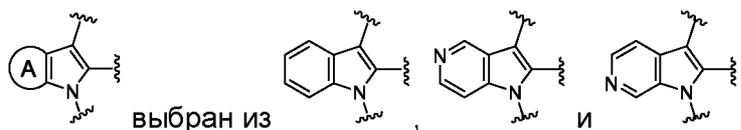
$\text{Y}$  независимо выбран из связи,  $\text{O}$ ,  $\text{NR}^{51}$ ,  $\text{S}(\text{O})_n$ ,  $\text{S}(\text{=NR}^{71})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{=NR}^{71})$  и  $\text{S}(\text{=NR}^{71})_2$ ;

$n$  независимо выбран от 0 до 2;

и при условии, что исключены следующие структуры:



2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что



где **A** является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, OH, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-4</sub>-алкила, N(C<sub>1-4</sub>-алкил)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила.

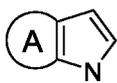
5 3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что

**B** выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, пиридила, пиримидинила, тиофенила, тиазолила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентила, бицикло[2.2.2]октила, бицикло[2.2.1]гептила, пентацикло[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]октила и пиперидинила,

10 где указанный цикл является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, OH, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкил-OH и галоген-C<sub>1-4</sub>-алкил-OH; и при этом необязательно два соседних заместителя у фенильного кольца вместе образуют группу -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -OCF<sub>2</sub>O- и -OCH<sub>2</sub>O-.

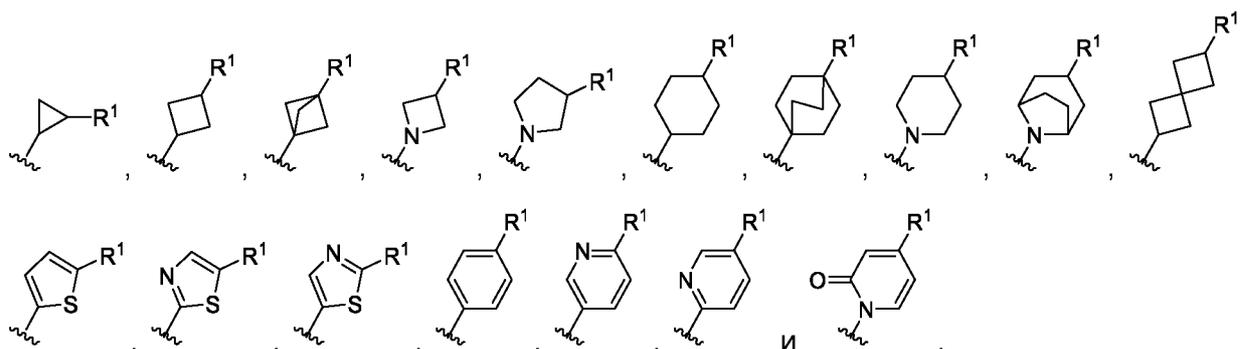
15 4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что

**C** выбран из фенила, пиридила и тиофенила; причем фенил, пиридил и тиофенил является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, OH, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила и O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила; и при этом остаток -L-R<sup>1</sup> связан в 1,3-ориентации

20 относительно связи с , и L не является связью.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что

-L-R<sup>1</sup> выбран из



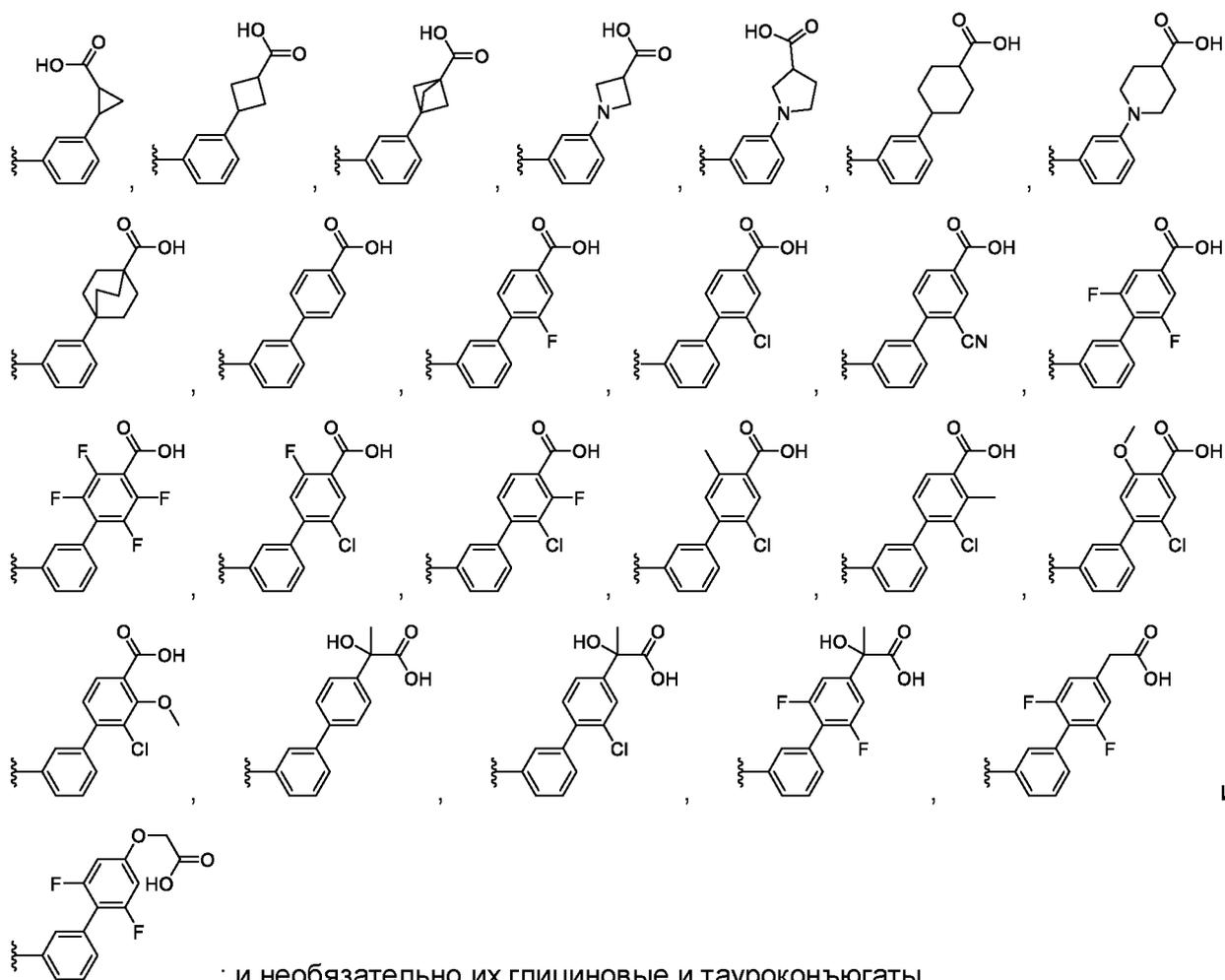
где указанный цикл является незамещенным или дополнительно замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, OH, оксо, C<sub>1-4</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-C<sub>1-4</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкил-OH, галоген-C<sub>1-4</sub>-алкил-OH, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галоген-C<sub>1-4</sub>-алкила; и при этом  
5 необязательно два соседних заместителя у фенильного кольца вместе образуют группу - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -OCF<sub>2</sub>O- и -OCH<sub>2</sub>O-.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что

R<sup>1</sup> выбран из CO<sub>2</sub>H, тетразола, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CHMeCO<sub>2</sub>H, CMe<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, C(OH)MeCO<sub>2</sub>H, CONHSO<sub>2</sub>Me и CONH(OH); и необязательно их глициновых и тауронокъюгатов.  
10

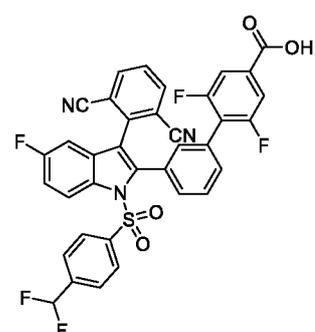
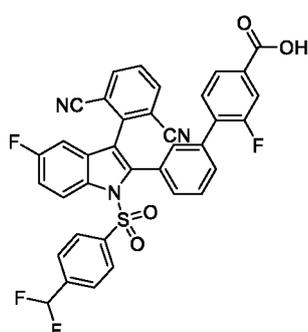
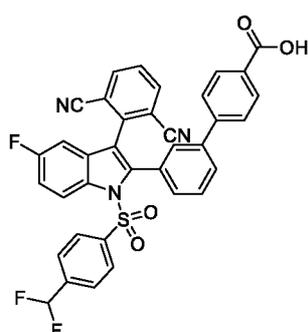
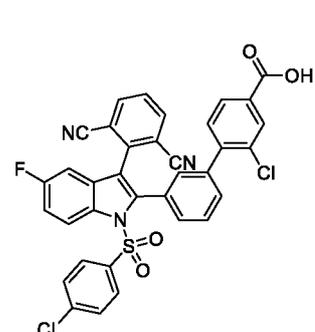
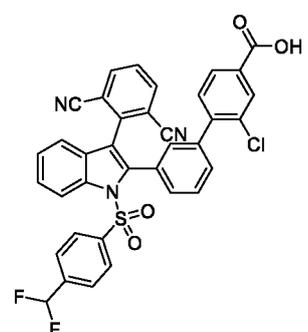
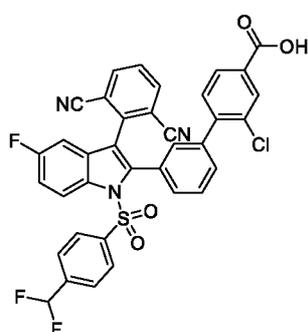
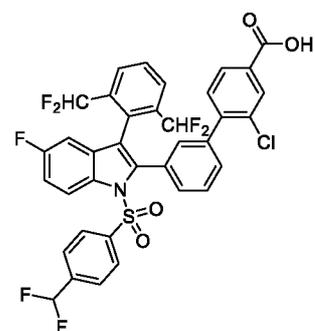
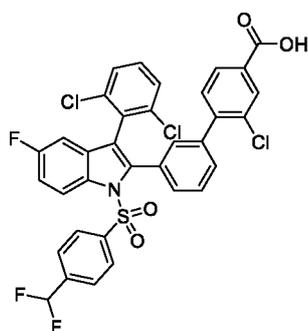
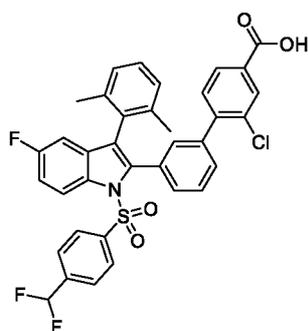
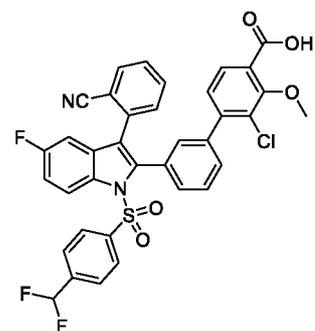
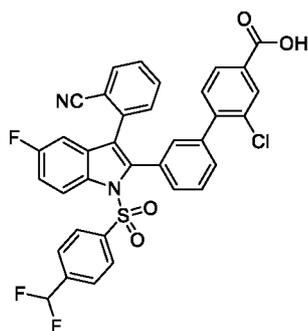
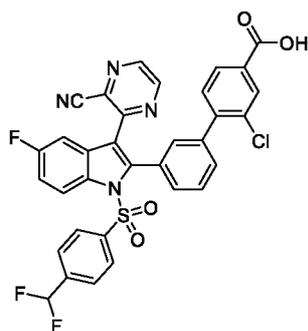
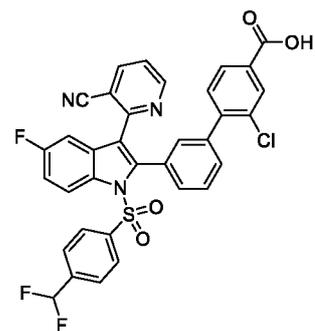
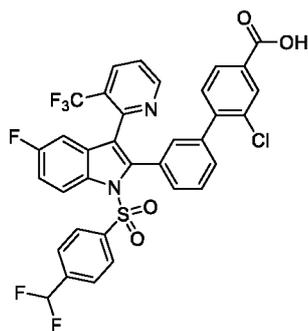
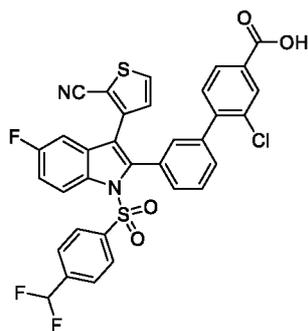
7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что

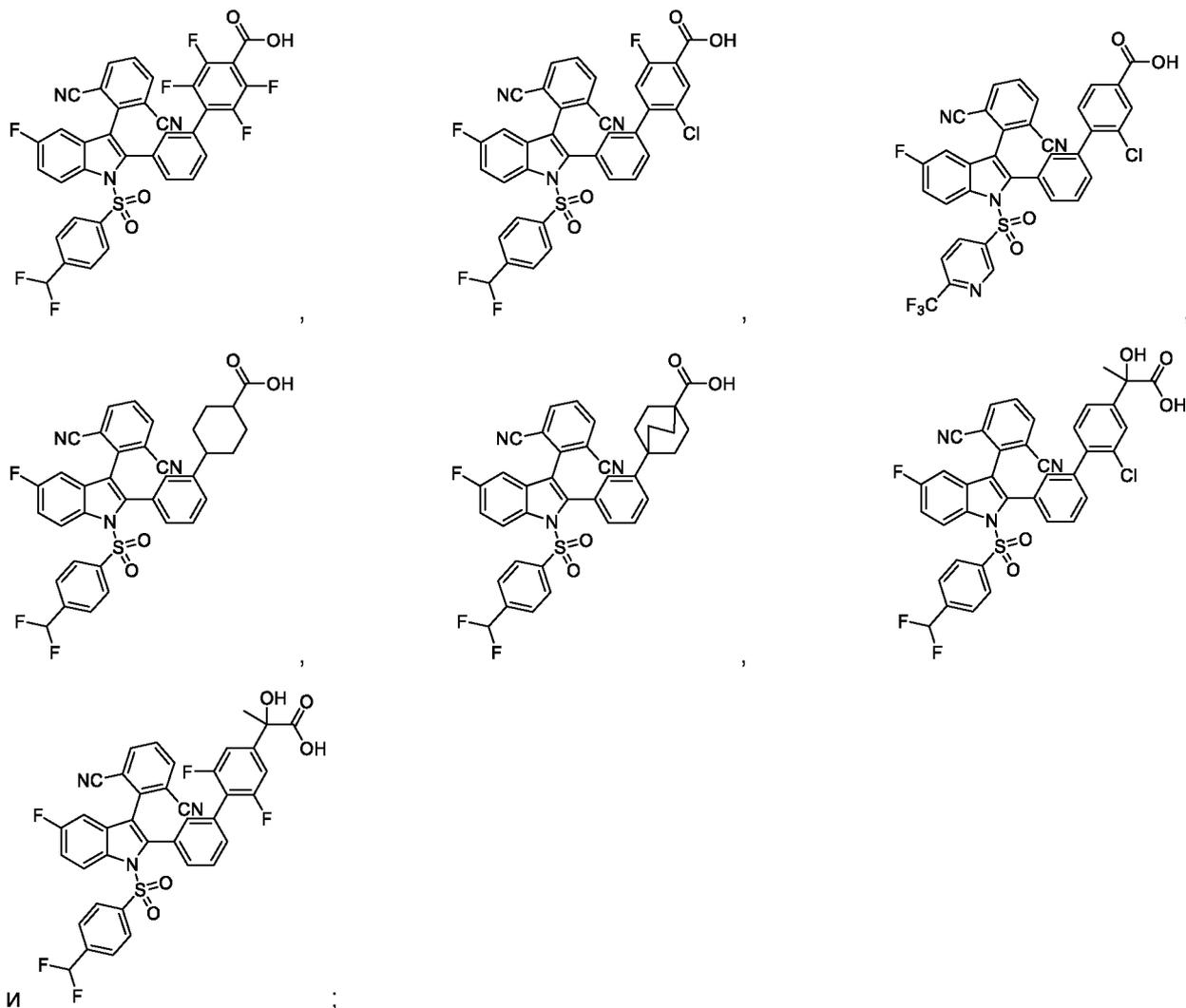
-L-R<sup>1</sup> выбран из



8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что







или их конъюгаты с глицином или тауронокъюгаты; и

5 их энантимеры, диастереомеры, таутомеры, *N*-оксиды, сольваты, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 в качестве лекарственного средства.

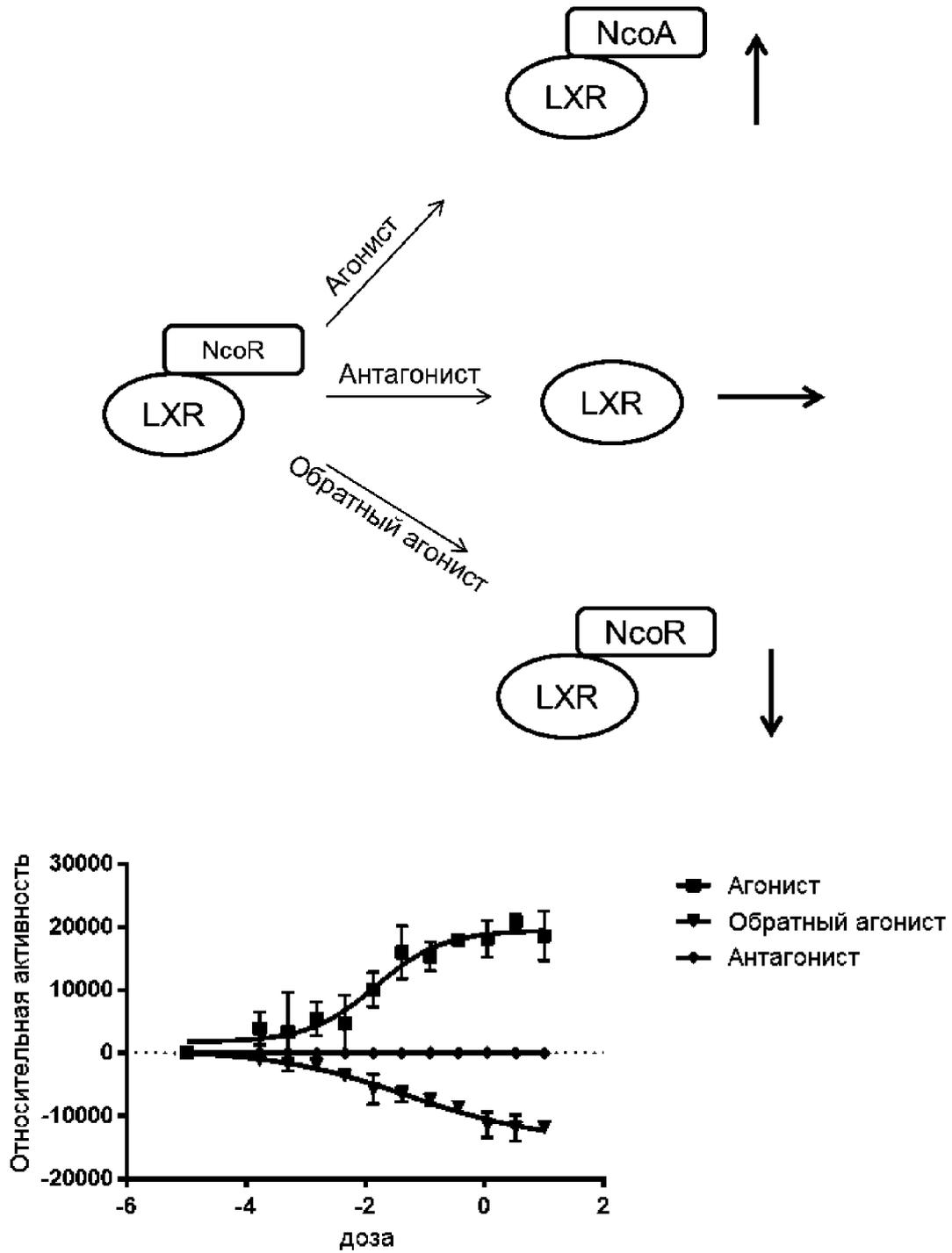
13. Соединение по любому из пп. 1-11 для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, которые можно лечить модуляторами LXR.

10 14. Соединение для применения по п. 13, отличающееся тем, что указанное заболевание выбрано из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета II типа, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, метаболического синдрома, стеатоза сердца, рака, вирусного миокардита, инфекции

15 вируса гепатита С или ее осложнений и нежелательных побочных эффектов длительного

лечения глюкокортикоидами таких заболеваний, как ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника и астма.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–11 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.



**Фиг. 1:** Различие между агонистами, антагонистами и обратными агонистами LXR (NcoR = корепрессор, NcoA = коактиватор).