

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190689 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.26(22) Дата подачи заявки
2019.10.29

(51) Int. Cl. C07D 215/14 (2006.01)
C07D 215/18 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 475/02 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРИНА
АЛЬФА4БЕТА7

(31) 62/752,805; 62/823,987

(32) 2018.10.30; 2019.03.26

(33) US

(86) PCT/US2019/058573

(87) WO 2020/092375 2020.05.07

(71) Заявитель:

ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

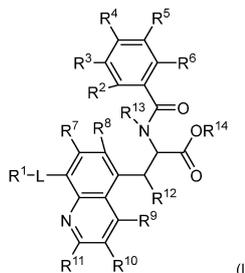
(72) Изобретатель:

Бломгрэн Питер А., Кэмпбелл Тарин,
Чандрасекхар Джаяраман, Кларк
Кристофер Т., Коделли Джулиан Э.,
Карри Кевин С., Кропф Джеффри И.,
Мозами Ясамин, Нава Николь,
Пейтел Лина, Перро Стефан, Перри
Джейсон К., Седилло Кассандра Ф.,
Сигер Натали, Стивенс Кирк Л.,
Трейберг Дженнифер Энн, Ён Сот Ч.,
Чжао Чжундун (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), способы получения соединений формулы (I) и терапевтические способы лечения воспалительного заболевания.

A1

202190689

202190689

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРИНА АЛЬФА4БЕТА7

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/752805, поданной 30 октября 2018 г., и предварительной заявки на патент США № 62/823987, поданной 26 марта 2019 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание в целом относится к новым соединениям, обладающим ингибиторным действием в отношении интегрин $\alpha 4\beta 7$, пролекарствам соединений, обладающих ингибиторным действием в отношении интегрин $\alpha 4\beta 7$, и способам их применения и получения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Интегрины представляют собой гетеродимерные белки клеточной поверхности, вовлеченные в многочисленные клеточные процессы, включая взаимодействия типа клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс. После связывания с внеклеточным лигандом, интегрины опосредуют передачу сигнала внутрь клетки, что приводит к захвату клетки-лимфоцита, ее адгезии и инфильтрации в ткань.

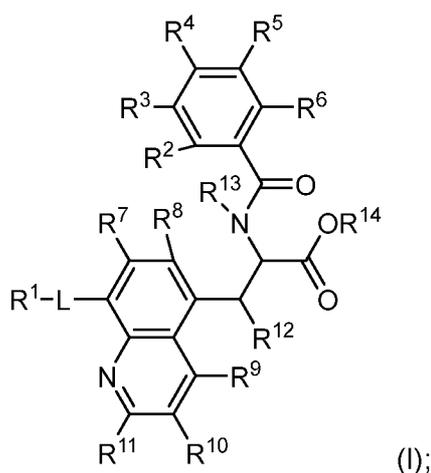
[0004] Интегрины представляют собой гетеродимерные белки, состоящие из альфа- и бета-субъединиц. Существует 18 известных альфа-субъединиц и 8 известных бета-субъединиц. Интегрин $\alpha 4\beta 7$ экспрессируется на поверхности лимфоцитов и распознает молекулу-1 клеточной адгезии типа «адрессин» в слизистых оболочках (extracellular ligand mucosal addressing cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1). Интегрин $\alpha 4\beta 7$ управляет миграцией в ткани кишечника и удержанием в них лимфоцитов посредством его взаимодействия с MAdCAM-1, которая экспрессируется в венах в слизистой кишечника и наружных эндотелиальных венах (high endothelial venules, HEV) в лимфоидных тканях кишечника (gut-associated lymphoid tissues, GALT). Ингибирование взаимодействий интегринов с их соответствующими лигандами было предложено в качестве эффективного способа лечения различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний; также было показан терапевтический эффект блокирования взаимодействия $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1 при воспалительном заболевании кишечника (болезни Крона и язвенном колите).

[0005] Существует потребность в улучшенных молекулах-антагонистах интегрин $\alpha 4\beta 7$ для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включая воспалительное заболевание кишечника.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0006] В настоящем изобретении предложены соединения, которые представляют собой ингибиторы интегрин $\alpha 4\beta 7$. В настоящем изобретении также предложены композиции, включая фармацевтические композиции, наборы, которые включают указанные соединения, и способы применения (или введения) и получения указанных соединений. Соединения, предложенные в настоящем документе, подходят для лечения заболеваний, расстройств или состояний, опосредованных интегрином $\alpha 4\beta 7$. В настоящем описании также предложены соединения для применения в терапии. Кроме того, в настоящем изобретении предложены соединения для применения в способе лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного интегрином $\alpha 4\beta 7$. Кроме того, в изобретении предложены применения соединений для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, которое опосредуется интегрином $\alpha 4\beta 7$.

[0007] В одном аспекте предложено соединение, имеющее структуру Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где L выбран из связи, -O-, -O-C(O)-*, -NH-, -C(O)-N(H)-* и -N(H)-C(O)-*; где * обозначает место присоединения L к R¹;

R¹ выбран из A¹, A², A³ и A⁴;

A¹ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий один-пять гетероатомов, независимо выбранных из S, N и O; где A¹ необязательно содержит один-три C(O); и где A¹ необязательно замещен одним-шестью R^a;

A² представляет собой C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одним-шестью R^a;

A³ представляет собой C₅₋₁₀циклоалкил или 5-14-членный гетероциклил; где A³ необязательно замещен одной-четырьмя группами, независимо выбранными из оксо и R^a; и

A⁴ представляет собой -NR^{a1}R^{a2};

где каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкоксила, -S(O)_m-C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, -O-C₃₋₈циклоалкила, -O-(3-6-членного гетероциклила), -O-C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкила и -O-фенила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил, -O-C₃₋₈циклоалкил, -O-(3-6-членный гетероциклил), -O-C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкил и -O-фенил R^a независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкоксила; и

где каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкоксил и -S(O)_m-C₁₋₆алкил R^a необязательно замещен одним-тремя R^{a3}, где каждый R^{a3} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₈циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил R^{a3} необязательно замещен одним-тремя R^{a4}; и каждый R^{a4} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкоксила, C₃₋₈циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

каждый R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₈галогеналкоксила, -NR^{b1}R^{b2}, -R^{b3}S(O)_mR^{b4}, -S(O)_mR^{b4}, -NR^{b1}S(O)_nR^{b4}, -COOR^{b1}, -CONR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}COOR^{b2}, -NR^{b1}COR^{b4}, -R^{b3}NR^{b1}R^{b2}, -S(O)_nNR^{b1}R^{b2}, C₃₋₁₂циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила;

где каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₈галогеналкил и C₁₋₈галогеналкоксил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ необязательно замещен одним или двумя R^c; где каждый R^c независимо выбран из азидо,

оксо, циано, галогена, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкоксила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^c необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила и C_{3-6} циклоалкила;

где каждый C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо необязательно замещен одним-пятью R^b ; и

где каждый C_{3-12} циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо необязательно замещен одной-шестью группами, независимо выбранными из $=CR^{b1}R^{b2}$ и R^b ;

где каждый R^b независимо выбран из азидо, циано, галогена, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^b независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкоксила;

где каждый R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклила;

где каждый C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b1} и R^{b2} независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и

где каждый C_{1-8} алкил и C_{1-8} галогеналкил R^{b1} и R^{b2} необязательно замещен одним или двумя R^{b5} ;

где R^{b3} представляет собой C_{1-4} алкилен;

где R^{b4} выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и указанный 4-6-членный гетероциклил R^{b4} необязательно замещен одним-тремя R^{b6} ;

где каждый R^{b5} независимо выбран из циано, гидроксила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и каждый C_{1-4} алкоксил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b5} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила и фенила; и

где каждый R^{b6} независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; где каждый C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил R^{b6} независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкоксила; или

R^2 и R^3 , R^3 и R^4 или R^5 и R^6 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил или 5-6-членный гетероциклил; где каждый C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероциклил независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-4} алкилен- C_{3-8} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{6-10} арила и C_{1-4} алкилен-(5-6-членного гетероарила);

каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксила и $-NR^{a1}R^{a2}$;

R^{13} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; и

R^{14} выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C_{1-4}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкилен-(4-6-членного гетероциклила);

где каждый C_{3-8} циклоалкил, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и $-C_{1-4}$ алкилен-(4-6-членный гетероциклил) R^{14} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и C_{1-4} галогеналкила; или

R^{14} совместно с атомом N, который присоединен к R^{13} , образует 5-членный гетероциклил; где указанный 5-членный гетероциклил необязательно замещен

одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и C₆₋₁₀арила; где указанный C₆₋₁₀арил необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C₁₋₆алкила и C₁₋₆галогеналкила;

m выбран из 0, 1 и 2; и

n выбран из 1 и 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения и общие параметры

[0008] В следующем описании представлены примеры способов, параметров и тому подобное. Однако следует понимать, что такое описание не ограничивает объем настоящего описания, а вместо этого представлено в качестве описания примеров вариантов реализации.

[0009] В настоящем описании следующие слова, фразы и символы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает иное.

[0010] Черточка («-»), которая не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, -CONH₂ присоединен через атом углерода. Черточка перед или в конце химической группы приведена в целях удобства; химические группы могут быть изображены с одной или несколькими черточками или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия, проведенная через линию в структуре, указывает точку присоединения группы. Если это не требуется химически или структурно, порядок, в котором химическая группа написана или названа, не указывает или не подразумевает определенную направленность.

[0011] Волнистая линия в химической группе, например, как показано ниже,  обозначает место присоединения, т.е. показывает разорванную связь, посредством которой группа соединена с другой описываемой группой.

[0012] Префикс «C_{u-v}» указывает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, «C₁₋₈ алкил» означает, что алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода.

[0013] Ссылка на «примерное» значение или параметр в настоящем документе включает (и описывает) варианты реализации, которые направлены на указанное

значение или параметр как таковые. В конкретных вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 10\%$. Согласно другим вариантам реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 5\%$. Согласно некоторым другим вариантам реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 1\%$. Кроме того, термин «примерно X» включает описание «X». Кроме того, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, и ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

[0014] «Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем документе алкил имеет 1-20 атомов углерода (т.е. C_{1-20} алкил), 1-8 атомов углерода (т.е. C_{1-8} алкил), 1-6 атомов углерода (т.е. C_{1-6} алкил) или 1-4 атома углерода (т.е. C_{1-4} алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, содержащий определенное количество атомов углерода, назван с помощью химического названия или идентифицирован с помощью молекулярной формулы, все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода, могут быть включены; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (т.е. $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е. $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е. $-CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т.е. $-C(CH_3)_3$); и «пропил» включает н-пропил (т.е. $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е. $-CH(CH_3)_2$).

[0015] «Алкилен» (включая являющиеся частью других групп) относится к разветвленным и неразветвленным бивалентным «алкильным» группам. В настоящем документе алкилен имеет 1-20 атомов углерода (т.е. C_{1-20} алкилен), 1-8 атомов углерода (т.е. C_{1-8} алкилен), 1-6 атомов углерода (т.е. C_{1-6} алкилен) или 1-4 атома углерода (т.е. C_{1-4} алкилен). Примеры включают: метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен или 1,2-диметилэтилен. Если не указано иное, определения пропилена и бутилена включают все возможные изомерные формы указанных групп с тем же числом атомов углерода. Таким образом, например, пропилен также включает 1-метилэтилен, и бутилен включает 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен и 1,2-диметилэтилен.

[0016] «Алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей 2-20 атомов углерода (т.е. C_{2-20} алкенил), 2-8 атомов углерода (т.е. C_{2-8} алкенил), 2-6 атомов углерода (т.е. C_{2-6} алкенил) или 2-4 атома углерода (т.е. C_{2-4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутаденил (включая 1,2-бутаденил и 1,3-бутаденил).

[0017] «Алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и имеющей 2-20 атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ алкинил), 2-8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈ алкинил), 2-6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкинил) или 2-4 атома углерода (т.е. C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

[0018] «Алкокси» и «алкоксил» используются взаимозаменяемо и относятся к группе «алкил-О-». Примеры алкоксильных и алкокси-групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси. «Галогеналкоксил» относится к алкоксильной группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном.

[0019] «Ацил» относится к группе -C(=O)R, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

[0020] «Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклический) или несколько колец (например, бициклический или трициклический), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил имеет 6-20 атомов углерода в кольце (т.е. C₆₋₂₀ арил), 6-12 атомов углерода в кольце (т.е. C₆₋₁₂ арил) или 6-10 атомов углерода в кольце (т.е. C₆₋₁₀ арил). Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Арил, однако, не охватывает или не перекрывается каким-либо образом с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, полученная система колец представляет собой гетероарил.

[0021] «Азидо» относится к группе -N₃.

[0022] «Циано» или «карбонитрил» относится к группе -CN.

[0023] «Циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, имеющей одиночное кольцо или несколько колец, включая конденсированные, соединенные мостиковой связью и спиро-системы колец. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (то есть, циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). В настоящем документе циклоалкил имеет 3-20 атомов углерода в кольце (т.е. C₃₋₂₀ циклоалкил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е. C₃₋₁₂ циклоалкил), 3-10 атомов углерода в кольце (т.е. C₃₋₁₀ циклоалкил), 3-8 атомов углерода в кольце (т.е. C₃₋₈ циклоалкил) или 3-6 атомов углерода в кольце (т.е. C₃₋₆ циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил,

циклопентил и циклогексил. Циклоалкильные группы также включают частично ненасыщенные системы колец, содержащие одну или более двойных связей, включая конденсированные системы колец, содержащие одно ароматическое кольцо и одно неароматическое кольцо, но не полностью ароматические системы колец.

[0024] «Соединенный мостиковой связью» относится к конденсации колец, при которой несмежные атомы кольца объединены посредством бивалентного заместителя, такого как алкиленильная или гетероалкиленильная группа или единичный гетероатом. Хинуклидинил и адмантанил являются примерами соединенных мостиковой связью систем колец.

[0025] Термин «конденсированный» относится к кольцу, которое связано со смежным кольцом.

[0026] «Спиро» относится к кольцевому заместителю, который соединен двумя связями при одном и том же атоме углерода. Примеры спиро-групп включают 1,1-диэтилциклопентан, диметил-диоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где указанные циклопентан и пиперидин, соответственно, являются спиро-заместителями.

[0027] «Спиро» также относится к бициклической части, где указанные два кольца соединены через один общий атом. Спиро-соединения могут быть полностью карбоциклическими или гетероциклическими. Примеры спиро-групп включают 5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан, 7-окса-4-азаспиро[2.5]октан и 5 λ^2 -азаспиро[2.4]гептан.

[0028] «Галоген» или «гало» включает фтор, хлор, бром и йод. «Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном. Например, когда остаток замещен более чем одним атомом галогена, он может быть назван с использованием префикса, соответствующего числу присоединенных галогеновых фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогеновыми группами, которые могут представлять собой, но не обязательно, один и тот же галоген. Примеры галогеналкила включают дифторметил (-CHF₂) и трифторметил (-CF₃).

[0029] Термин «гетероциклил» или «гетероцикл» в настоящем документе относится к единичному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или неароматической системе из нескольких колец, имеющим по меньшей мере один гетероатом в кольце (т.е. по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из O, N, S, S(O), S(O)₂ и N-оксидной групп). Если не указано иное, гетероциклильная группа имеет от 3 до примерно 20 атомов в кольце, например от 3 до 12 атомов в кольце, например от 3 до 10 атомов в кольце, например от 5 до 10 атомов в кольце или например

от 5 до 6 атомов в кольце. Таким образом, указанный термин включает насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца), имеющие от примерно 1 до 6 атомов углерода в кольце и от примерно 1 до 3 гетероатомов в кольце, независимо выбранных из группы, состоящей из O, N, S, S(O), S(O)₂ и N-оксида в кольце. Кольца из системы, состоящей из нескольких конденсированных колец (например, бициклический гетероцикл), могут быть соединены друг с другом при помощи конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это позволяют требования валентности. Гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из азетидина, азиридина, имидазолидина, морфолина, оксирана (эпоксида), оксетана, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пиперидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, дигидропиридина, тетрагидропиридина, 1,1-диоксида тетрагидро-2H-тиопирана, хинуклидина, N-бромпирролидина, N-хлорпиперидина и им подобных. Гетероциклы включают спироциклы, такие как, например, аза- или оксо-спирогептаны. Гетероциклические группы также включают частично ненасыщенные системы колец, содержащие одну или более двойных связей, включая конденсированные системы колец, содержащие одно ароматическое кольцо и одно неароматическое кольцо, но не полностью ароматические системы колец. Примеры включают дигидрохинолины, например, 3,4-дигидрохинолин, дигидроизохинолины, например 1,2-дигидроизохинолин, дигидроимидазол, тетрагидроимидазол и т.д., индолин, изоиндолин, изоиндолон (например изоиндолин-1-он), изатин, дигидрофталазин, хинолинон, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он и им подобные. Дополнительные примеры гетероциклов включают, например, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло [2.2.1]гептанил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептанил, 3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонанил и гексагидропиперазино[2.1-с][1,4]оксазинил.

[0030] «Гидроксил» и «гидрокси» используются взаимозаменяемо и относятся к –ОН. «Оксо» относится к группе (=O) или (O). В случае существования таутомерных форм соединения, гидроксильные и оксо-группы являются взаимозаменяемыми.

[0031] «Гетероарил» относится к ароматической группе, включающей группы, имеющие ароматический таутомер или резонансную структуру, содержащие одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, по меньшей мере с одним гетероатомом в кольце, т.е. одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, где указанные атомы азота или серы могут быть окислены. Таким образом, указанный термин включает кольца, содержащие один или более O, N, S, S(O), S(O)₂ и N-оксидных групп в кольце. Термин включает кольца, содержащие одну или более ОС(O)-групп в кольце. В настоящем документе гетероарил включает от 5 до 20 атомов в кольце (т.е., 5-20-членный гетероарил), от 5 до 12 атомов в

кольце (т.е., 5-12-членный гетероарил), или от 5 до 10 атомов в кольце (т.е., 5-10-членный гетероарил), и от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и окисленных форм гетероатомов. Примеры гетероарильных групп включают пиридин-2(1H)-он, пиридазин-3(2H)-он, пиримидин-4(3H)-он, хинолин-2(1H)-он, пиримидинил, пуридил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Гетероарил не включает или не пересекается с арилом, определенным выше.

[0032] «Сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R$, где R представляет собой алкил, галогеналкил, гетероцикл, циклоалкил, гетероарил или арил. Примеры сульфонилла представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

[0033] Когда графическое изображение группы заканчивается атомом азота с одиночной связью, такая группа представляет собой группу -NH, если не указано иное. Сходным образом, если не указано иное, атом(ы) водорода предполагаются и считаются присутствующими там, где это необходимо, исходя из знаний специалиста в данной области для заполнения валентности или обеспечения стабильности.

[0034] Могут использоваться некоторые общепринятые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., может также называться как «алкиленовая» группа или «алкиленильная» группа, «ариленовая» группа или «ариленильная» группа, соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, когда комбинации групп упоминаются в настоящем документе как один фрагмент, например, арилалкил, последняя упомянутая группа содержит атом, по которому фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

[0035] Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство произошло, и случаи, в которых это не происходит. Также термин «необязательно замещенный» относится к любому одному или более атомам водорода при указанном атоме или группе, который может быть замещен или не замещен фрагментом, не являющимся водородом.

[0036] Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменены одним или более заместителями, отличными от водорода, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не будет превышена. Один или более заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, аминокс, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галоген,

галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или подобные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, добавленными до бесконечности (например, замещенный арил, содержащий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая далее замещена замещенной гетероалкильной группой и т.д.) не включены в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное количество последовательных замещений в соединениях, описанных в настоящем документе, равно трем. Например, последовательные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены до ((замещенный арил)замещенный арил)замещенный арил. Аналогично, приведенные выше определения не включают недопустимые варианты замещения (например, метил, замещенный 5 фторами, или гетероарильные группы, имеющие два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые варианты замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. При использовании для модификации химической группы термин «замещенный» может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Например, термин «замещенный арил» включает, но не ограничивается им, «алкиларил». Если не указано иное, когда группа описывается как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными.

[0037] Согласно некоторым вариантам реализации термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе, имеющей один или более заместителей, включая гидроксил, галоген, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил. Согласно дополнительным вариантам реализации «замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, имеющей один или более заместителей, включая алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, алкокси, галоген, оксо и гидроксил; «замещенный гетероциклил» относится к гетероциклильной группе, имеющей один или более заместителей, включая алкил, галогеналкил, гетероциклил, циклоалкил, арил, гетероарил, алкокси, галоген, оксо и гидроксил; «замещенный арил» относится к арильной группе, имеющей один или более заместителей, включая галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, алкокси и циано; «замещенный гетероарил» относится к гетероарильной группе, имеющей один или более заместителей, включая галоген, алкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероарил, алкокси и циано, и «замещенный сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R$, в которой R замещен одним или более заместителями, включая алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил. Согласно другим вариантам реализации один или более заместителей могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксиллом, алкокси,

циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых является замещенным. Согласно другим вариантам реализации заместители могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидроксиллом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых является незамещенным.

[0038] Некоторые из соединений существуют в форме таутомерных изомеров. Таутомерные изомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидокислоты. Независимо от того, какой таутомер показан и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалистам в данной области техники понятно, что соединения включают как амидный таутомер, так и таутомер, представляющий собой имидокислоту. Таким образом, амидсодержащие соединения понимаются как включающие их имидокислотные таутомеры. Аналогичным образом, подразумевают, что соединения, содержащие имидокислоту, включают их амидные таутомеры.

[0039] Любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, также предназначена для обозначения немеченых форм и изотопно-меченых форм соединений. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены 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 . Различные изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению, например соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно-меченые соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакции, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в ткани, или при радиоактивном лечении пациентов.

[0040] Описание также включает соединения согласно настоящему описанию, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены на дейтерий, где n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, полезны для увеличения периода полувыведения любого соединения согласно настоящему описанию при введении млекопитающему, в частности человеку. См.,

например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области, например, с применением исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были замещены дейтерием.

[0041] Меченые или замещенные дейтерием терапевтические соединения согласно настоящему описанию могут иметь улучшенные свойства DMPK (лекарственный метаболизм и фармакокинетика), связанные с распределением, метаболизмом и экскрецией (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам, связанным с большей метаболической стабильностью, например, увеличению периода полувыведения *in vivo*, сниженным требованиям к дозировке и/или улучшению терапевтического индекса. Меченое ^{18}F соединение может быть полезно для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему описанию и их пролекарства, в целом, могут быть получены путем проведения процедур, описанных на схемах или в примерах и препаратах, описанных ниже, путем замены легко доступным изотопно-меченым реагентом неизотопно-меченого реагента. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении согласно настоящему описанию.

[0042] Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью фактора изотопного обогащения. В соединениях согласно настоящему описанию любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп указанного атома. Если не указано иное, когда положение специально обозначено как «Н» или «водород», считается, что положение содержит водород с изотопным составом природного изотопа. Соответственно, в соединениях согласно настоящему описанию любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), предназначен для обозначения дейтерия.

[0043] Во многих случаях соединения согласно настоящему описанию способны образовывать кислотные и/или основные соли в силу присутствия amino- и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними.

[0044] Термин «фармацевтически приемлемая соль» заданного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства заданного соединения, и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований,

включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенный алкил)амины, три(замещенный алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенный алкенил)амины, три(замещенный алкенил)амины, моно-, ди- и три- циклоалкиламины, моно-, ди- и три- ариламины или смешанные амины, и т. д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и тому подобные.

[0045] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, являющиеся производными неорганических кислот, включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобные.

[0046] Соли, такие как соли ТФУ, могут быть преобразованы в свободные основания/кислоты или другие фармацевтически приемлемые соли.

[0047] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая традиционная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в указанные композиции.

[0048] «Лечение» или «лечить» представляет собой подход для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желаемые клинические результаты могут включать одно или более из следующих: а) ингибирование заболевания или состояния (например, уменьшение одного или нескольких симптомов, вызванных заболеванием или состоянием, и/или уменьшение степени заболевания или

состояния); b) замедление или остановку развития одного или нескольких клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, предотвращение или замедление ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или предотвращение или замедление распространения (например, метастаз) заболевания или состояния); и/или c) облегчение заболевания, то есть обеспечение регрессии клинических симптомов (например, улучшение состояния заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, повышение эффекта другого лекарственного средства, задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление срока выживаемости.

[0049] «Предотвращение» или «предотвращать» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет клиническим симптомам заболевания или состояния развиваться. В некоторых вариантах реализации соединения можно вводить субъекту (включая человека), у которого имеется повышенный риск или семейная история заболевания или состояния.

[0050] «Субъект» относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут подходить для применения в терапии человека и/или ветеринарии. Согласно некоторым вариантам реализации субъект является млекопитающим. Согласно одному из вариантов реализации субъект является человеком.

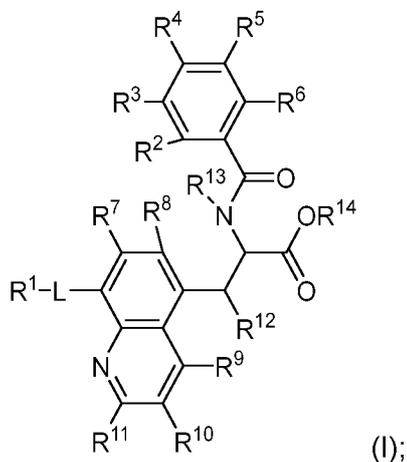
[0051] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемых солей, изомера или их смеси означает количество, достаточное для обеспечения лечения при введении субъекту с обеспечением терапевтического эффекта, такого как улучшение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптома заболевания или состояния, реагирующего на ингибирование активности интегрина $\alpha 4\beta 7$. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от субъекта и заболевания или состояния, подлежащего лечению, массы тела и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, и может быть легко определено средним специалистом в данной области техники.

[0052] Термин «ингибирование» указывает на уменьшение исходного уровня биологической активности или процесса. «Ингибирование активности интегрина $\alpha 4\beta 7$ » или его вариантов относится к снижению активности интегрина $\alpha 4\beta 7$ в качестве прямого

или косвенного ответа на присутствие соединения согласно настоящей заявке относительно активности интегрин $\alpha 4\beta 7$ в отсутствие соединения согласно настоящей заявке. «Ингибирование $\alpha 4\beta 7$ » относится к снижению активности интегрин $\alpha 4\beta 7$ в качестве прямого или косвенного ответа на присутствие соединения, описанного в настоящем документе, относительно активности интегрин $\alpha 4\beta 7$ в отсутствие описанного в настоящем документе соединения. Согласно некоторым вариантам реализации ингибирование активности интегрин $\alpha 4\beta 7$ можно сравнить у одного и того же субъекта перед лечением или с другими субъектами, не получающими лечение.

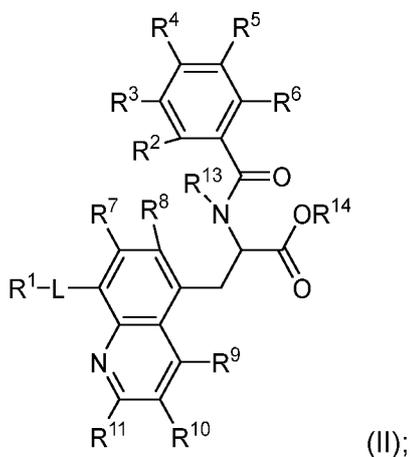
СОЕДИНЕНИЯ

[0053] В настоящем документе предложены соединения, которые выполняют функцию ингибиторов интегрин $\alpha 4\beta 7$. В одном аспекте предложено соединение, имеющее структуру Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ и L такие, как определено выше.

[0054] В другом аспекте предложены соединения Формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли:



где L выбран из связи, -O-, -O-C(O)-*, -NH-, -C(O)-N(H)-* и -N(H)-C(O)-*; где * обозначает место присоединения L к R^1 ;

R^1 выбран из A^1 , A^2 и A^3 ;

A^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий один-пять гетероатомов, независимо выбранных из S, N и O; где A^1 необязательно содержит один-три C(O); и где A^1 необязательно замещен одним-шестью R^a ;

A^2 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный одним-шестью R^a ; и

A^3 представляет собой C_{5-10} циклоалкил или 5-14-членный гетероциклил; где A^3 необязательно замещен одной-четырьмя группами, независимо выбранными из оксо и R^a ; и

где каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, - $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксила, -S(O) $_m$ - C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, -O- C_{3-8} циклоалкила, -O-(3-6-членного гетероциклила), -O- C_{1-4} алкилен- C_{3-8} циклоалкила и -O-фенила;

где каждый C_{3-8} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, -O- C_{3-8} циклоалкил, -O-(3-6-членный гетероциклил), -O- C_{1-4} алкилен- C_{3-8} циклоалкил и -O-фенил R^a независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, - $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкоксила; и

где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкоксил и -S(O) $_m$ - C_{1-6} алкил R^a необязательно замещен одним-тремя R^{a3} , где каждый R^{a3} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, - $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкоксила, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

где каждый C_{3-8} циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил R^{a3} необязательно замещен одним-тремя R^{a4} ; и каждый R^{a4} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, - $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкоксила, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

каждый R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, циано, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкоксила, - $NR^{b1}R^{b2}$, - $R^{b3}S(O)_mR^{b4}$, -S(O) $_mR^{b4}$, - $NR^{b1}S(O)_nR^{b4}$, -COOR b1 , -CONR $^{b1}R^{b2}$,

$-\text{NR}^{b1}\text{COOR}^{b2}$, $-\text{NR}^{b1}\text{COR}^{b4}$, $-\text{R}^{b3}\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, C_{3-12} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила;

где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-8} галогеналкил и C_{1-8} галогеналкоксил R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 необязательно замещен одним или двумя R^c ; где каждый R^c независимо выбран из азидо, оксо, циано, галогена, гидроксила, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, C_{1-4} алкоксила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^c необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила и C_{3-6} циклоалкила;

где каждый C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо необязательно замещен одним-пятью R^b ; и

где каждый C_{3-12} циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо необязательно замещен одной-шестью группами, независимо выбранными из $=\text{CR}^{b1}\text{R}^{b2}$ и R^b ;

где каждый R^b независимо выбран из азидо, циано, галогена, гидроксила, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^b независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкоксила;

где каждый R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H , C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклила;

где каждый C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b1} и R^{b2} независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и

где каждый C_{1-8} алкил и C_{1-8} галогеналкил R^{b1} и R^{b2} необязательно замещен одним или двумя R^{b5} ;

где R^{b3} представляет собой C_{1-4} алкилен;

где R^{b4} выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и указанный 4-6-членный гетероциклил R^{b4} необязательно замещен одним-тремя R^{b6} ;

где каждый R^{b5} независимо выбран из циано, гидроксила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и каждый C_{1-4} алкоксил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b5} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила и фенила; и

где каждый R^{b6} независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; где каждый C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил R^{b6} независимо замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкоксила; или

R^2 и R^3 , R^3 и R^4 или R^5 и R^6 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил или 5-6-членный гетероциклил; где каждый C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероциклил независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-4} алкилен- C_{3-8} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{6-10} арила и C_{1-4} алкилен-(5-6-членного гетероарила);

каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} независимо выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксила и $-NR^{a1}R^{a2}$;

R^{13} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; и

R^{14} выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $-NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкилен- $-NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C_{1-4}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкилен-(4-6-членного гетероциклила);

где C₃₋₈циклоалкил, -C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и -C₁₋₄алкилен-(4-6-членный гетероциклил) R¹⁴ необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила и C₁₋₄галогеналкила; или

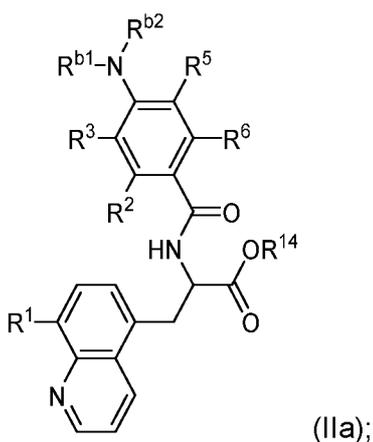
R¹⁴ совместно с атомом N, который присоединен к R¹³, образует 5-членный гетероциклил; где указанный 5-членный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и C₆₋₁₀арила; где указанный C₆₋₁₀арил необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C₁₋₆алкила и C₁₋₆галогеналкила;

m выбран из 0, 1 и 2; и

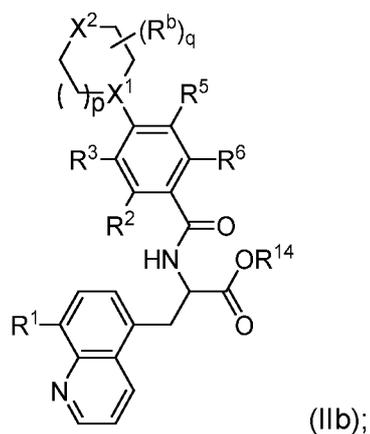
n выбран из 1 и 2.

[0055] В другом аспекте предложены соединения Формулы (IIa) или их фармацевтически приемлемые соли:



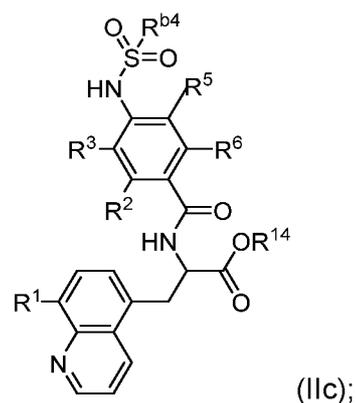
где R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R¹⁴, R^{b1} и R^{b2} такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа.

[0056] В другом аспекте предложены соединения Формулы (IIb) или их фармацевтически приемлемые соли:



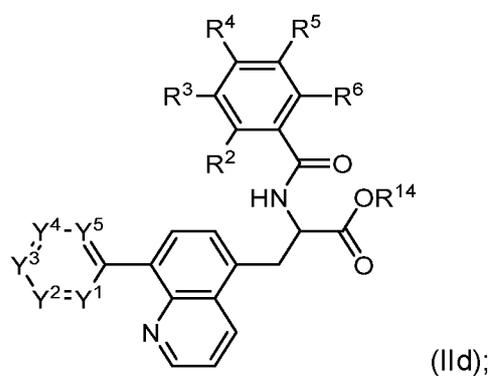
где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{14} и R^b такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа. X^1 выбран из CR^{x1} и N; и X^2 выбран из $CR^{x1}R^{x2}$, NR^{x2} , O и $S(O)_2$. R^{x1} выбран из H и R^b ; и R^{x2} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. p выбран из 0, 1 и 2. q выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[0057] В другом аспекте предложены соединения Формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли:



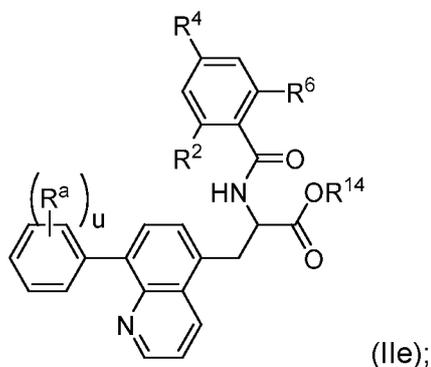
где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{14} и R^{b4} такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа.

[0058] В другом аспекте предложены соединения Формулы (II d) или их фармацевтически приемлемые соли:



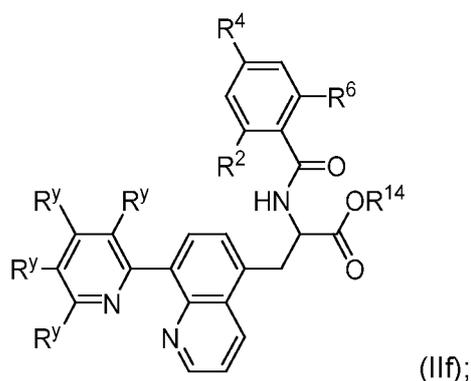
Каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо выбран из CR^y и N. R^y выбран из H и R^a . R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{14} такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа.

[0059] В другом аспекте предложены соединения Формулы (IIe) или их фармацевтически приемлемые соли:



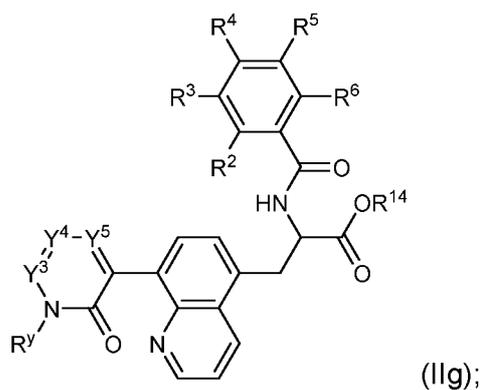
где R^a , R^2 , R^4 , R^6 и R^{14} такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа. u выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0060] В другом аспекте предложены соединения Формулы (IIf) или их фармацевтически приемлемые соли:



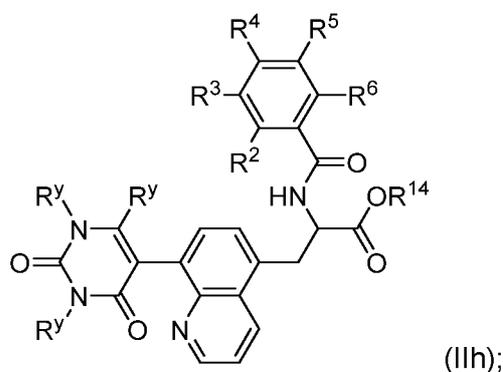
где R^y независимо выбран из H и R^a . R^a , R^2 , R^4 , R^6 и R^{14} такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа.

[0061] В другом аспекте предложены соединения Формулы (IIg) или их фармацевтически приемлемые соли:



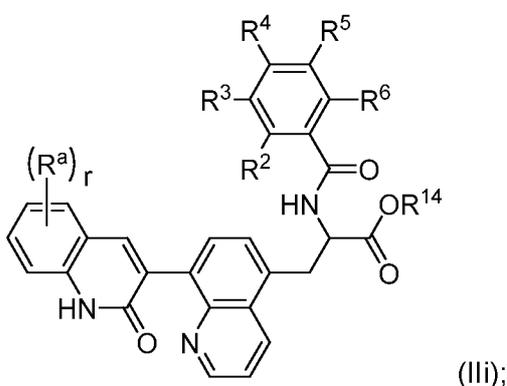
где R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{14} такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа. Y^3 , Y^4 и Y^5 такие, как определено выше в формуле (II d) или других частях настоящего документа. Каждый R^y независимо выбран из H и R^a .

[0062] В другом аспекте предложены соединения Формулы (IIh) или их фармацевтически приемлемые соли:



где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{14} такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа. Каждый R^y независимо такой, как определено выше в формуле (II d) или других частях настоящего документа.

[0063] В другом аспекте предложены соединения Формулы (IIi) или их фармацевтически приемлемые соли:



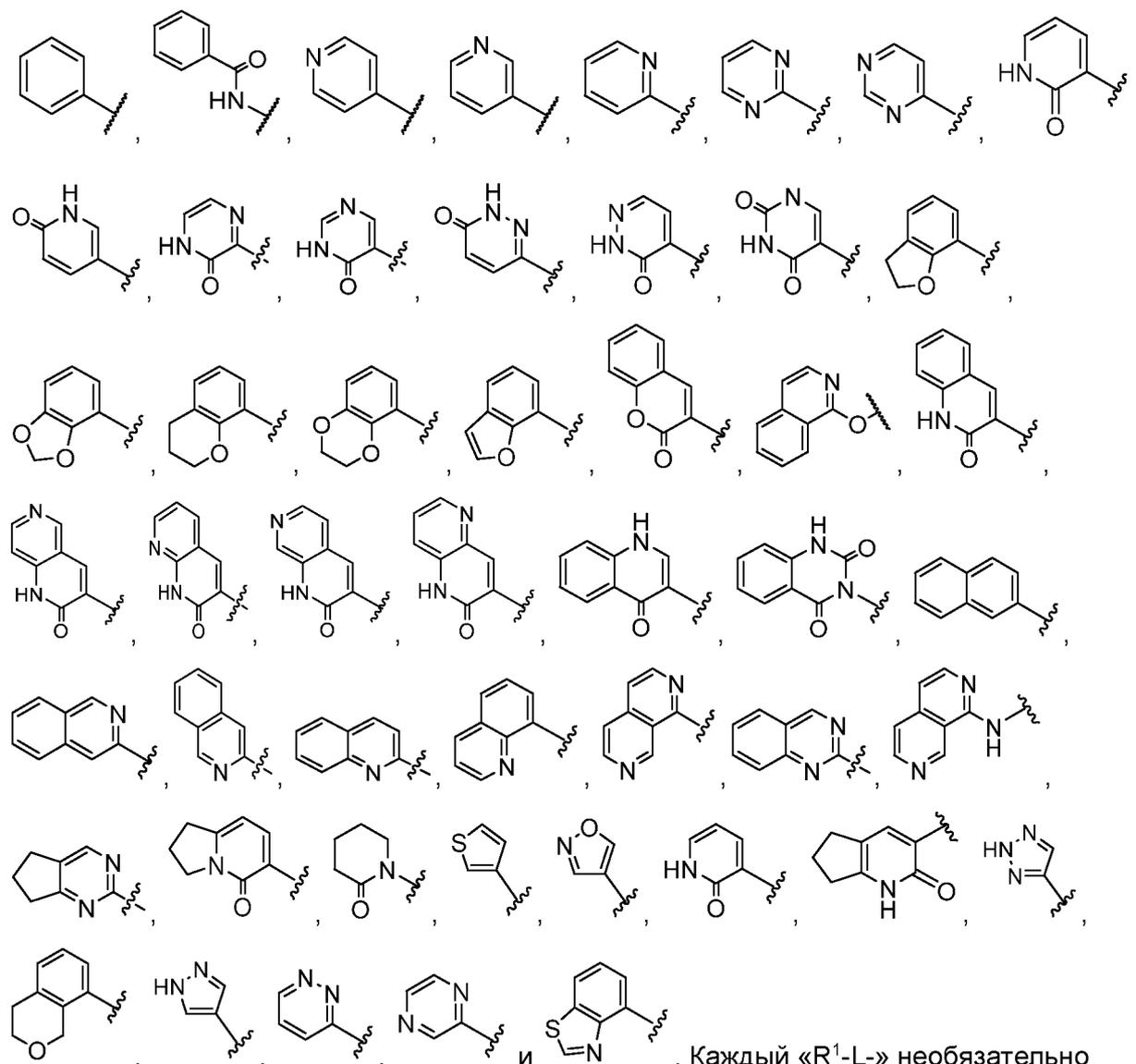
где R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{14} такие, как определено выше в формуле (I), (II) или других частях настоящего документа. r выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

[0064] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (II) L представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой $C(O)-N(H)-^*$.

[0065] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc), R^1 выбран из фенила, нафтила, пиридинила, пиридазинила, пиразинила, пиримидинила, хинолинила, изохинолинила, изоксазолила, триазолила, пиразолила, бензотиазолила, пиридинонила, хинолинонила, изохинолинонила, хиназолиндионила, пиразинонила, пиримидинонила, пиримидиндионила, пиридазинонила, хиназолинонила,

бензофурилы, тетрагидроциклопента[b]пиридиноны, нафтиридиноны, хроманы, изохромы и хромноны. Каждый R^1 независимо необязательно замещен одним-четырьмя R^a . В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из фенила, нафтила, пиридинила, пиримидинила, хиолинилы, изоксазолилы, пиридиноны, хиолиноны, хиназолиндионы, пиазиноны, пиримидиноны, пиридазиноны, хиназолиноны, бензофурилы и хромноны, и каждый R^1 независимо необязательно замещен одним-четырьмя R^a .

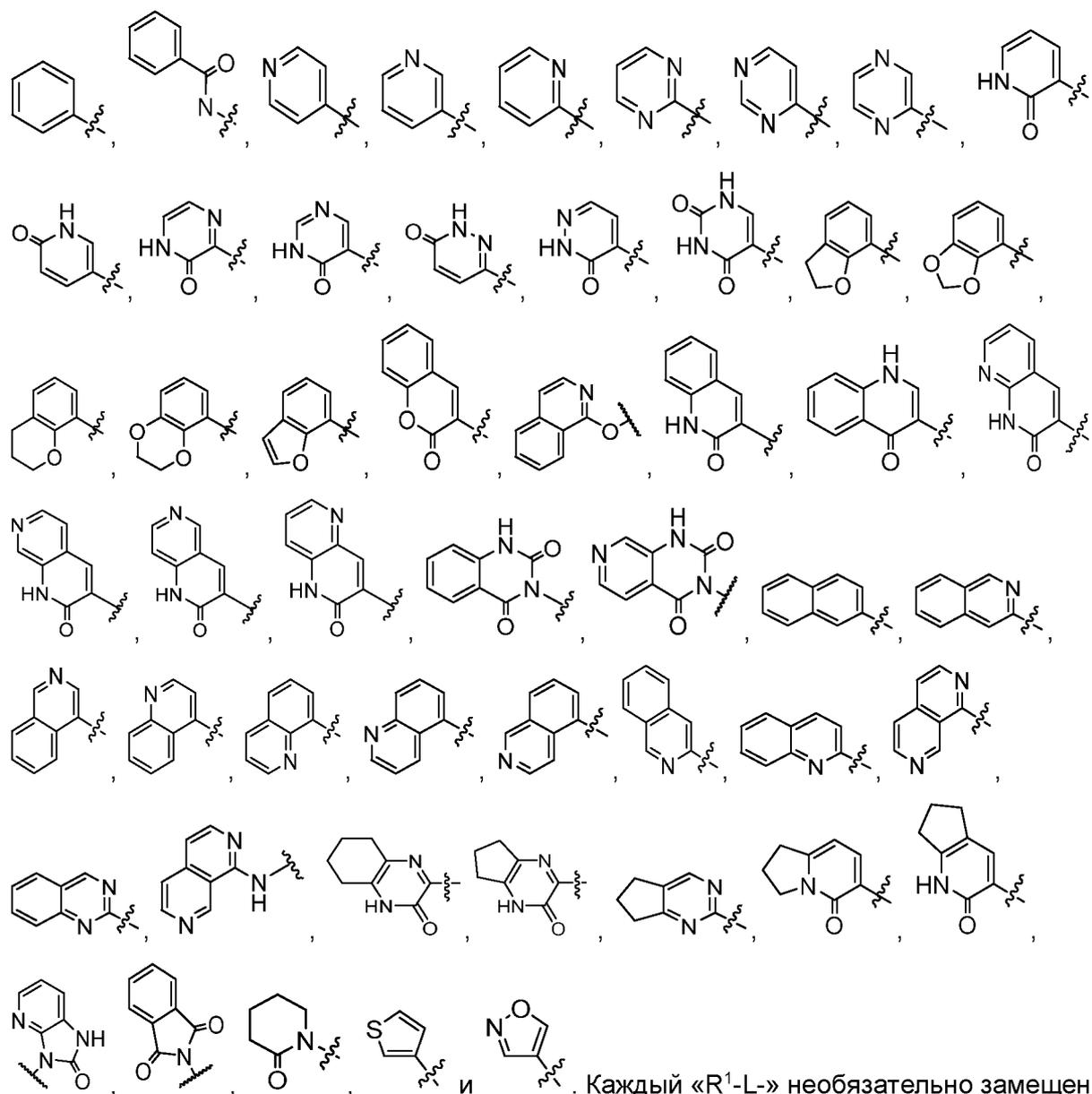
[0066] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (II) « R^1 -L» выбран из



замещен одним-четырьмя R^a . В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксиль, $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, $-O-(3-6\text{-членный гетероцикл})$ и фенила. В некоторых вариантах

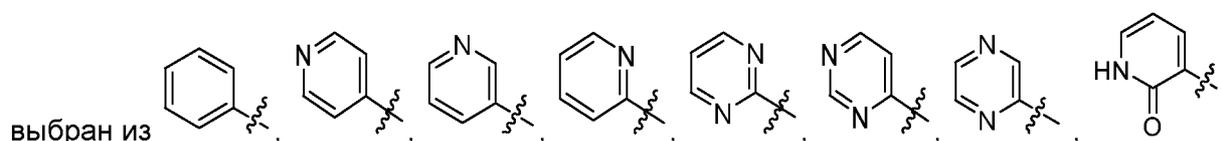
реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, CN, OH, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

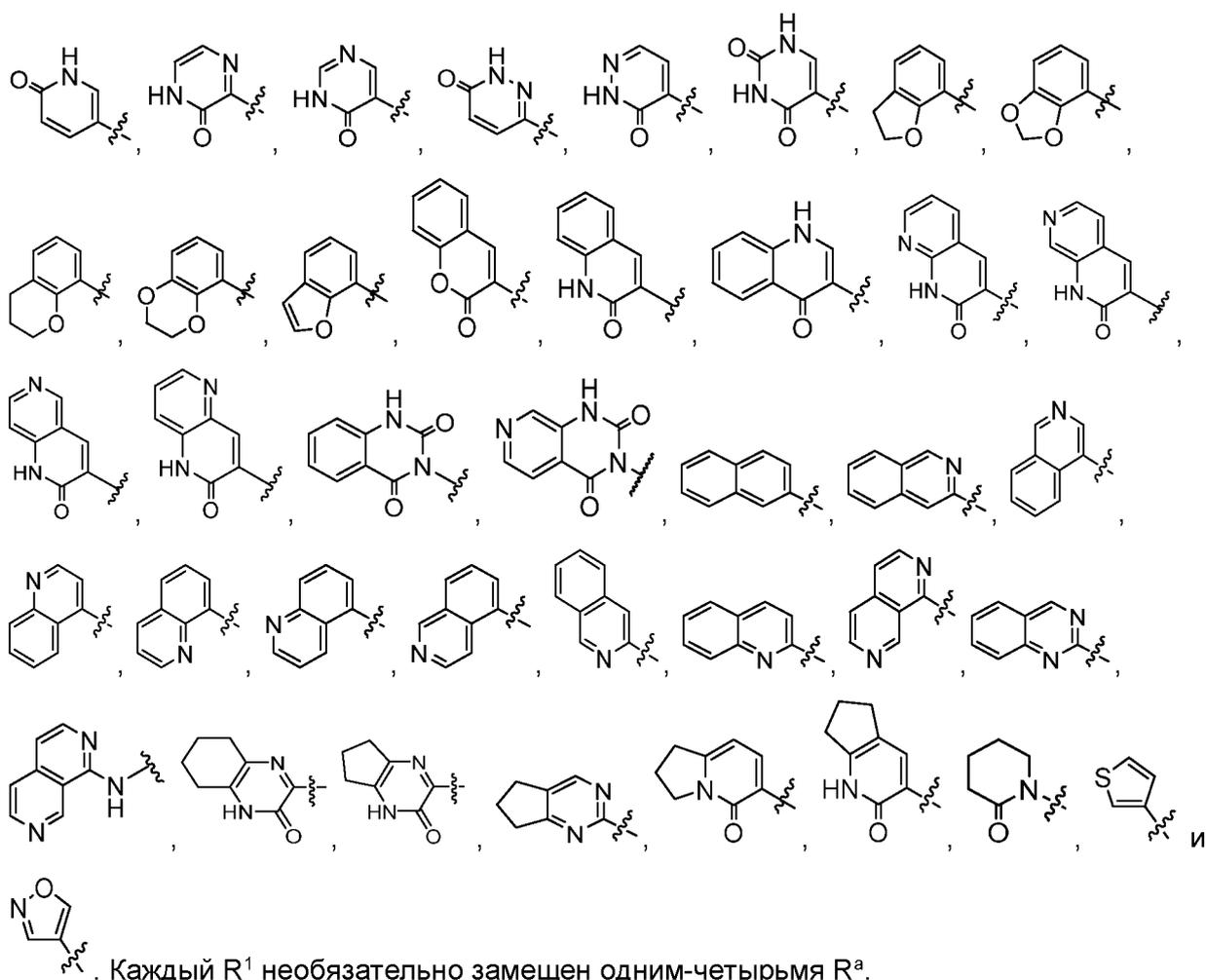
[0067] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (II) « R^1-L » выбран из



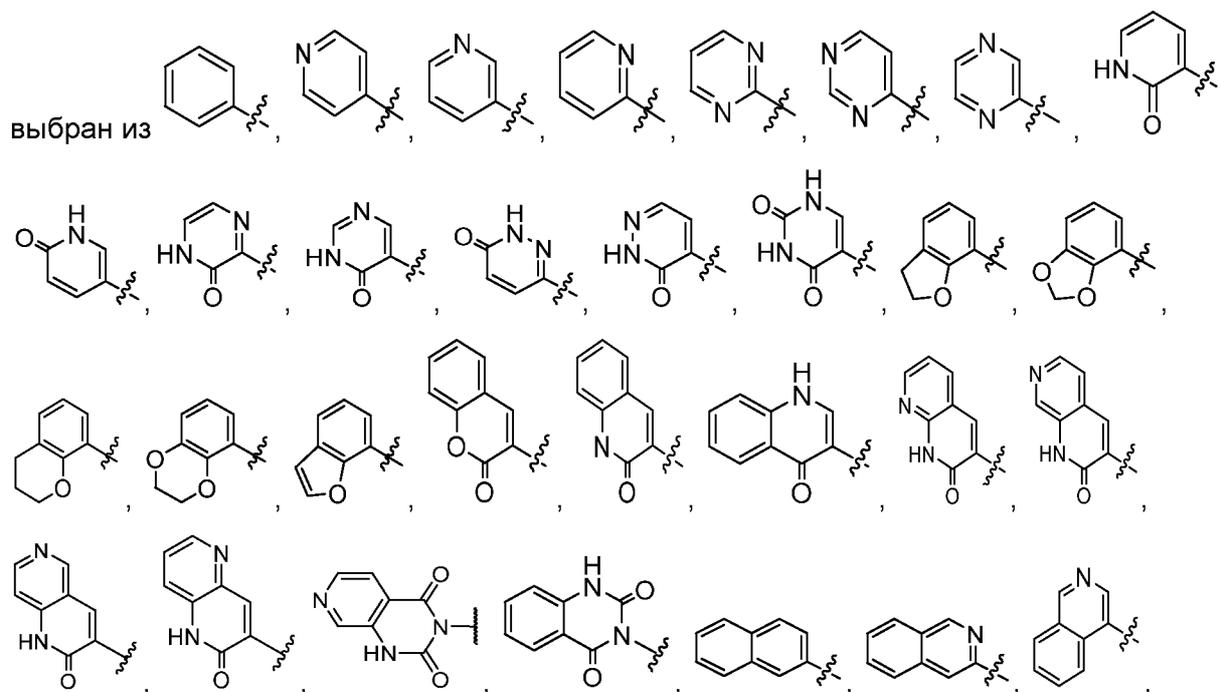
одним-четырьмя R^a . В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила и фенила. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, CN, OH, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

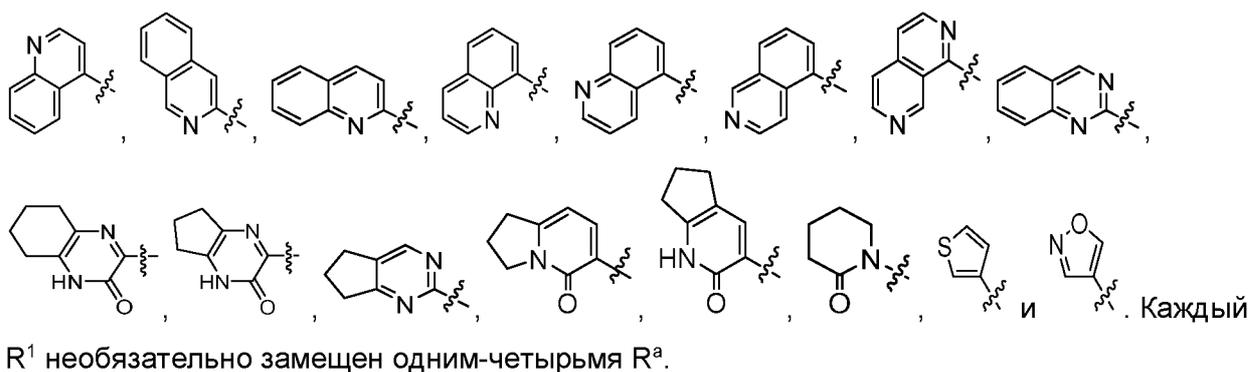
[0068] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc), R^1



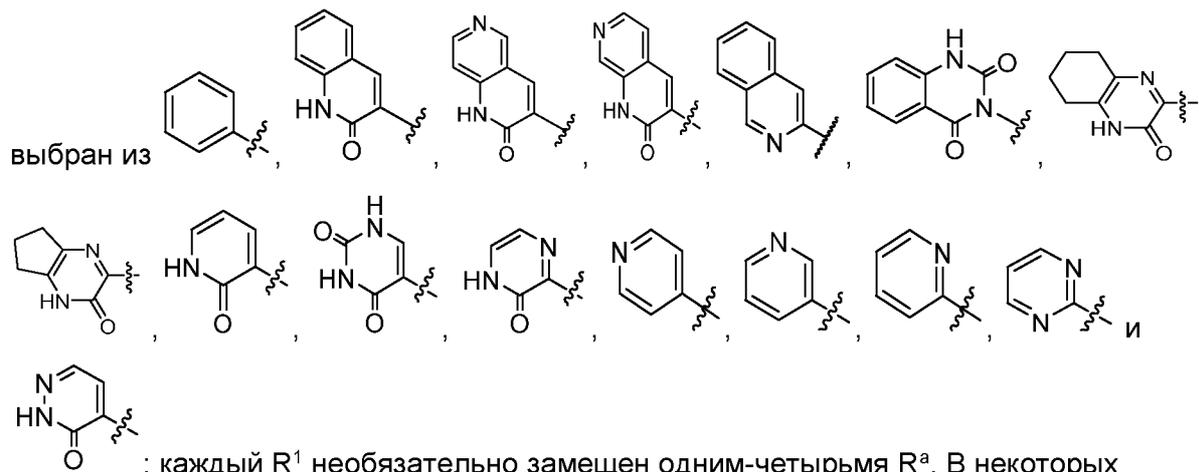


[0069] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc), R¹



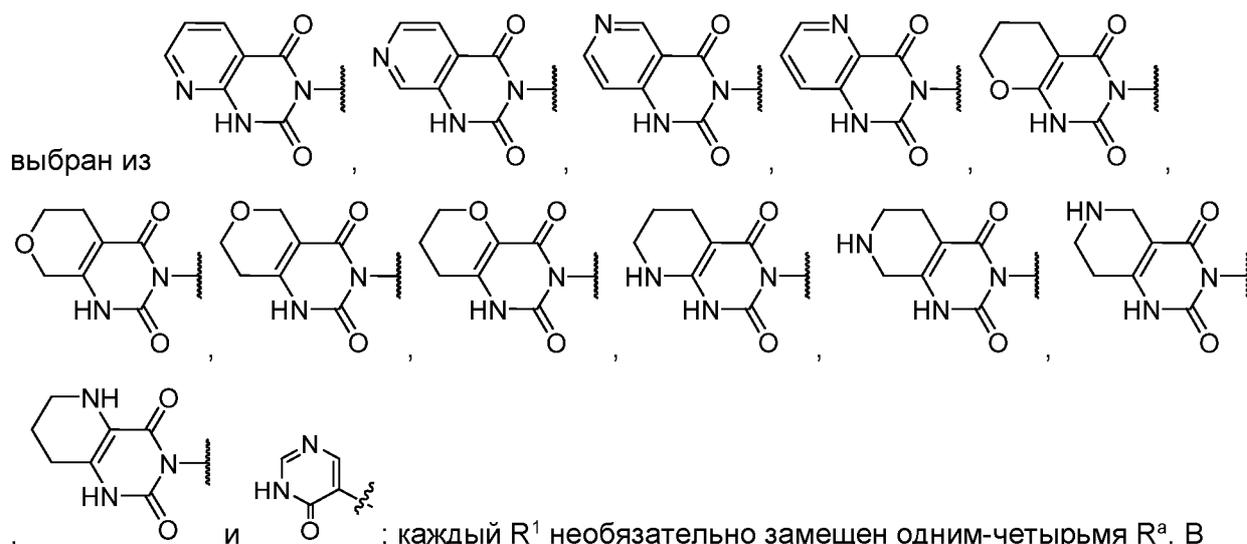


[0070] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R^1



вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из галогена, CN, -OH, $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила и фенила. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, OH, CN, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

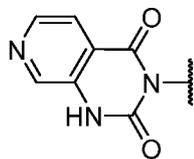
[0071] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R^1

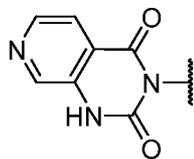


некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из галогена, CN, -OH, $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила, C_3 .

ε-циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила и фенила. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, OH, CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃ и -CF₃.

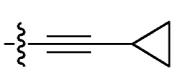
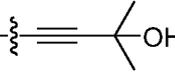
[0072] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R¹



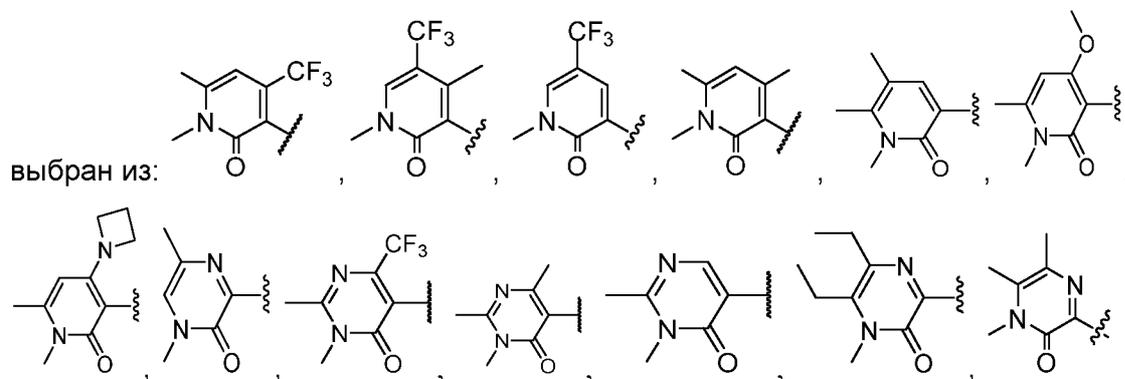
представляет собой , необязательно замещенный одним-тремя R^a. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃ и -CF₃. В некоторых вариантах реализации R¹ замещен -CH₃.

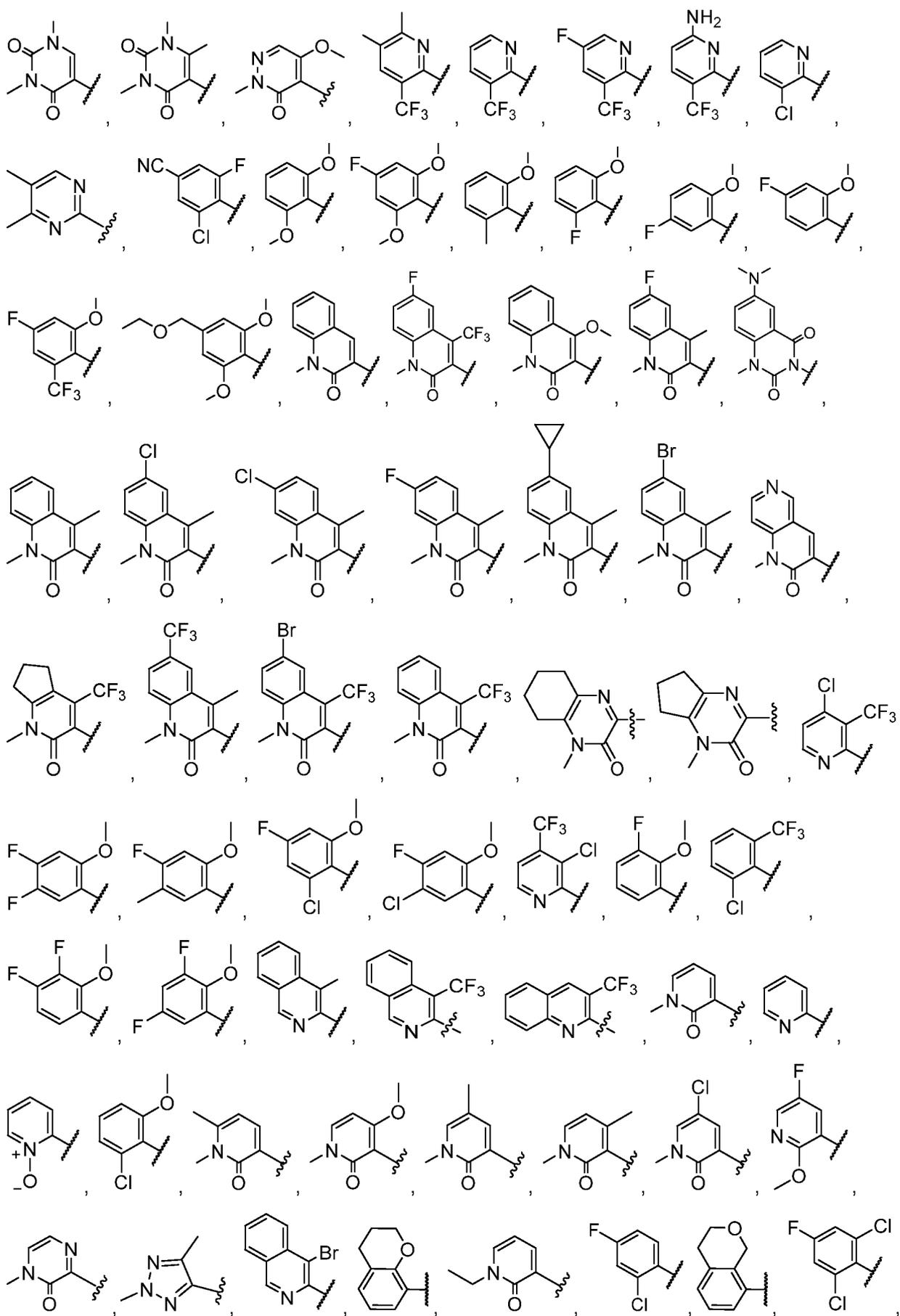
[0073] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R¹

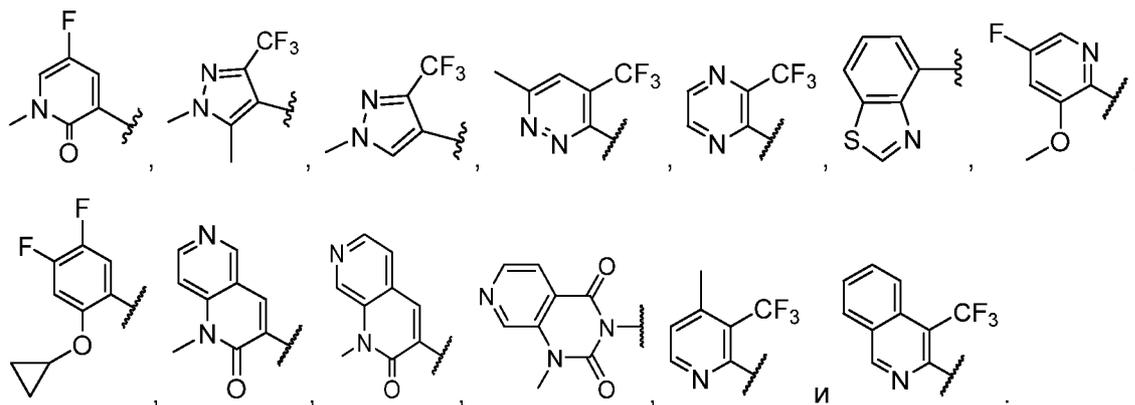
замещен одним-тремя R^a, независимо выбранными из галогена, CN, OH, NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄галогеналкоксила и C₃₋₆циклоалкила. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, CN, OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -

OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, , , , , циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, фенила, -O-циклопропила, -O-CH₂-циклопропила, -O-циклобутила, -O-CH₂-циклобутила, -O-циклопентила, -O-CH₂-циклопентила, -O-циклогексила, -O-CH₂-циклогексила и -O-фенила. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, CN, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃ и -OCF₃.

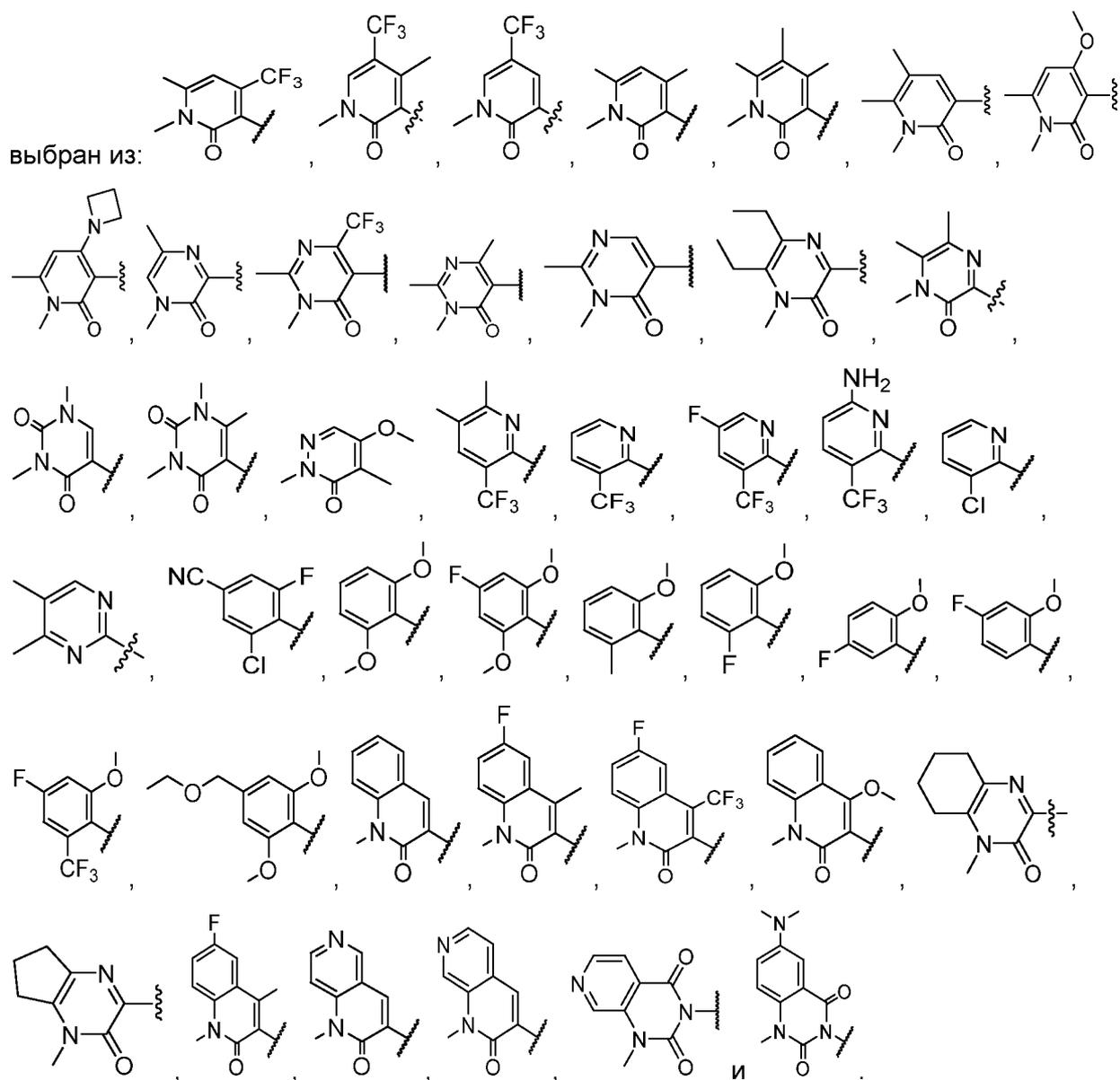
[0074] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R¹



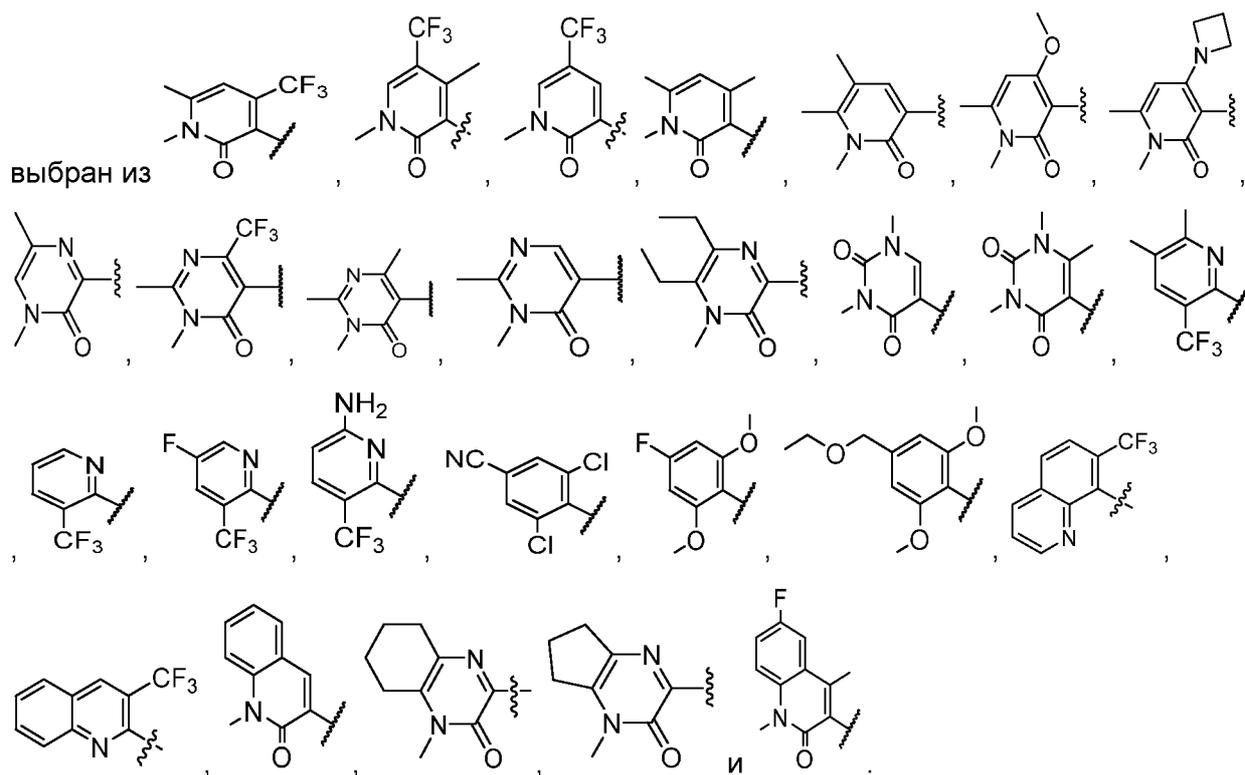




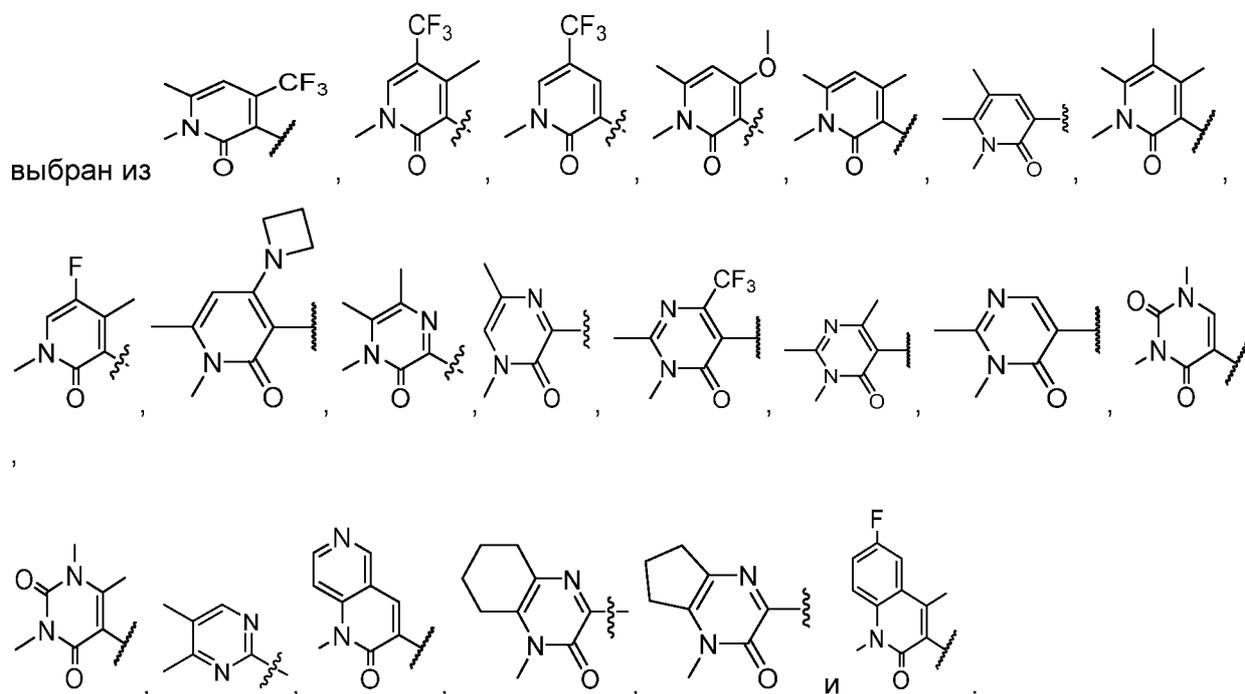
[0075] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R¹



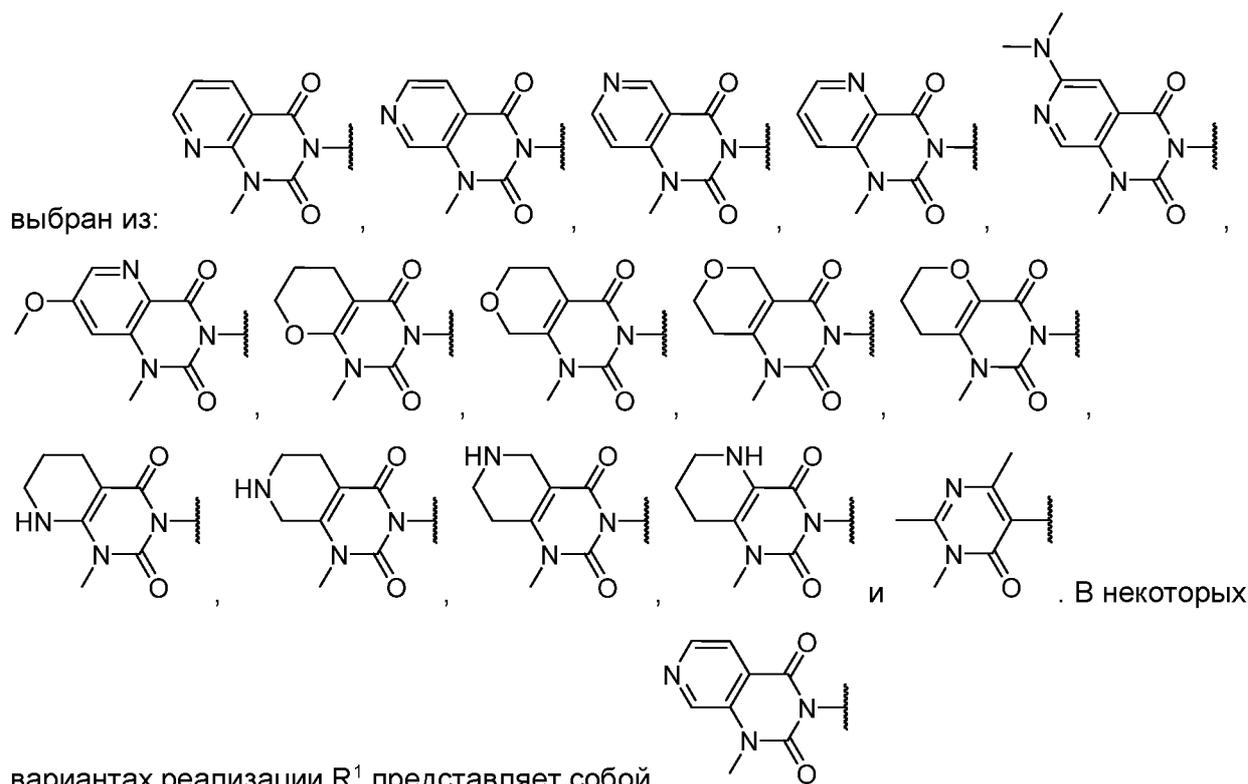
[0076] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R¹



[0077] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R¹



[0078] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) R¹



вариантах реализации R¹ представляет собой

[0079] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb) или (IIc) «R¹-L-» представляет собой -O-C(O)-N R^{a1}R^{a2}. В некоторых вариантах реализации каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H и C₁₋₄алкила. В некоторых вариантах реализации каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ и -C(CH₃)₃. В некоторых вариантах реализации каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, CH₃ и -CH₂CH₃. В некоторых вариантах реализации оба R^{a1} и R^{a2} представляют собой CH₃. В некоторых вариантах реализации «R¹-L-» представляет собой -O-C(O)-N(CH₃)₂.

[0080] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (II) R² и R³ образуют C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации указанный 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил содержит один или два N. В некоторых вариантах реализации C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкиленфенила. В некоторых вариантах реализации C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из Cl, -CH₃, циклопропила и -CH₂-фенила.

[0081] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (II) R³ и R⁴ образуют C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил. В

некоторых вариантах реализации указанный 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил содержит один или два N. В некоторых вариантах реализации C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкиленфенила. В некоторых вариантах реализации C₃₋₆циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из Cl, -CH₃, циклопропила и -CH₂-фенила.

[0082] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIg), (IIh) или (Iii) каждый R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -NR^{b1}R^{b2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆галогеналкоксила. В некоторых вариантах реализации каждый R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -NR^{b1}R^{b2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкоксила. В некоторых вариантах реализации каждый R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, CN, OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, CD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. В некоторых вариантах реализации каждый R² и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -NR^{b1}R^{b2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкоксила. В некоторых вариантах реализации каждый R² и R⁶ независимо выбран из F, Cl, CN, OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. В некоторых вариантах реализации оба R² и R⁶ представляют собой F. В некоторых вариантах реализации R⁶ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах реализации каждый R³ и R⁵ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкоксила и C₃₋₆циклоалкила. В некоторых вариантах реализации каждый R³ и R⁵ независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкоксила. В некоторых вариантах реализации каждый R³ и R⁵ независимо выбран из H, F, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ и -OCH₃. В некоторых вариантах реализации оба R³ и R⁵ представляют собой H.

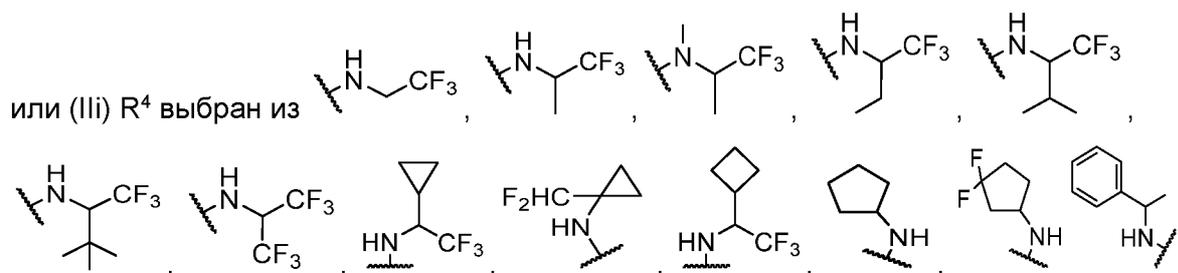
[0083] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIg), (IIh) или (Iii) R² представляет собой F, и R⁶ представляет собой -CH₃.

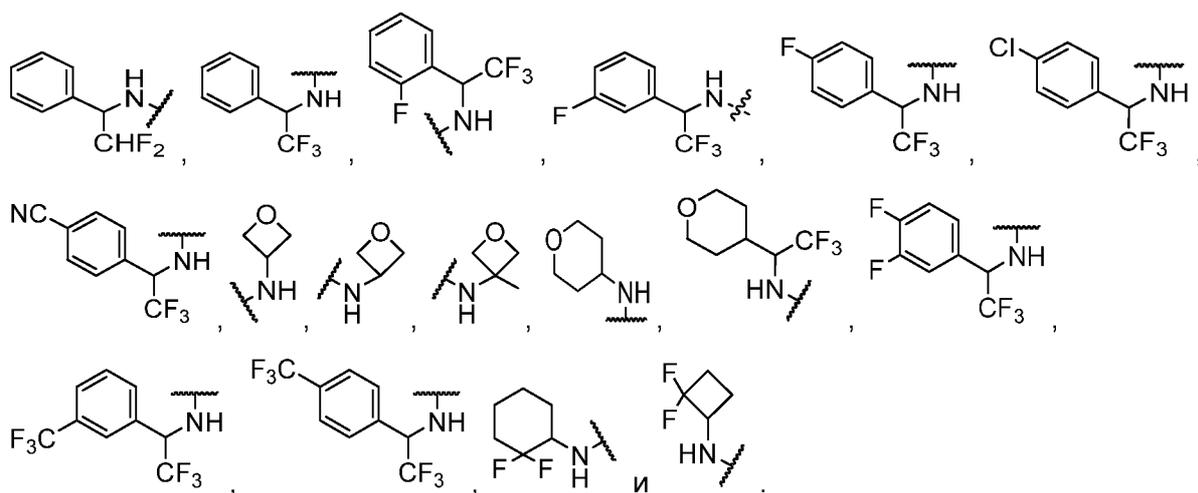
[0084] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) или (Iii) R⁴ выбран из H, -NR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}S(O)_nR^{b4} и 3-8-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации указанный 3-8-членный гетероцикл R⁴ содержит один-два гетероатома или группы, независимо выбранных из S, N, O и S(O)₂.

[0085] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) или (Iii) R⁴ представляет собой -NR^{b1}R^{b2}. В некоторых вариантах реализации каждый R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, C₁₋₈алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, фенила и 3-

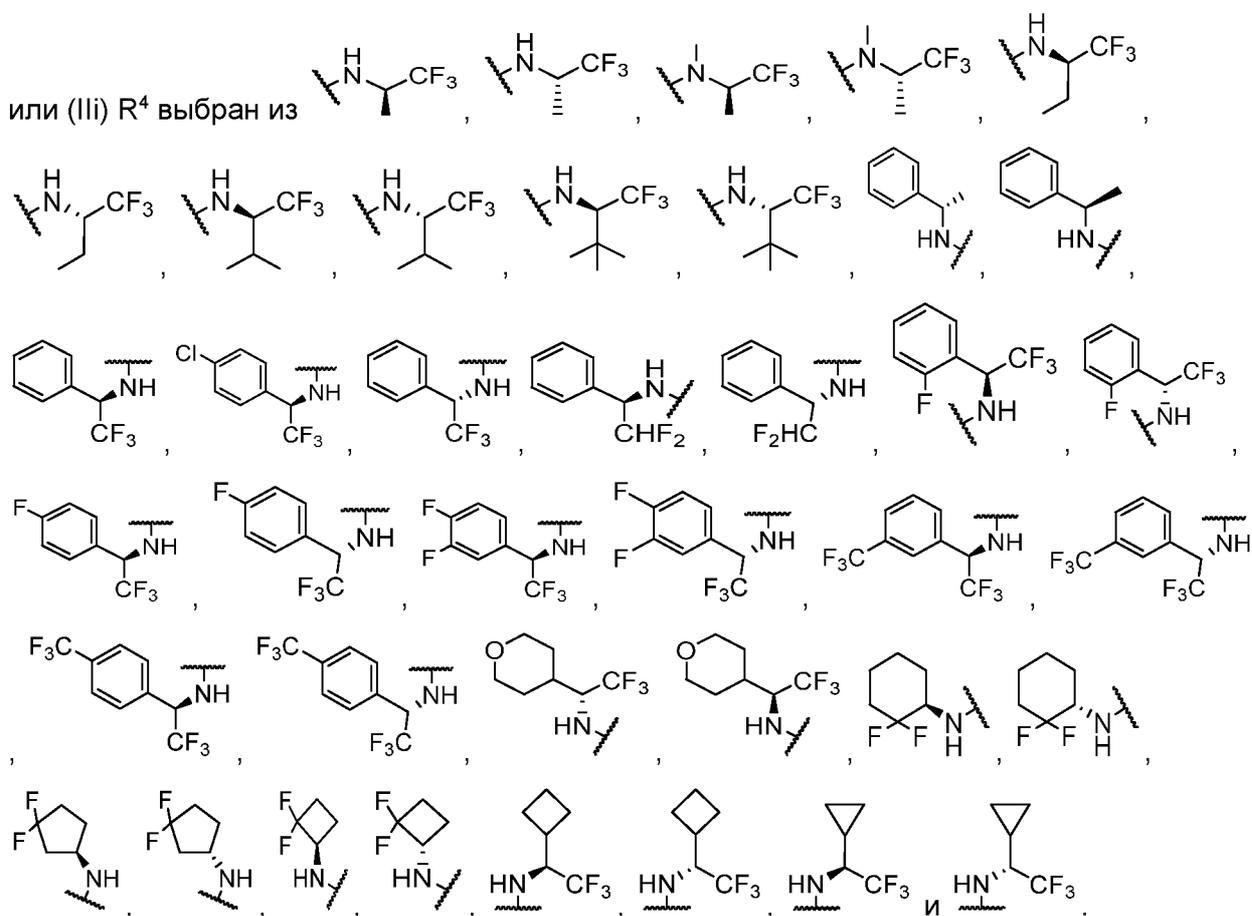
8-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации 3-8-членный гетероциклл содержит один-два атома, независимо выбранных из N и O. В некоторых вариантах реализации, R^{b1} выбран из H, C₁₋₄алкила и C₁₋₆галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^{b1} выбран из H и CH₃. В некоторых вариантах реализации R^{b2} выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации R^{b2} выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации R^{b1} представляет собой H и R^{b2} выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила и 5-6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации R^{b1} представляет собой H и R^{b2} представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^{b2} представляет собой -C₁₋₅алкилен-CF₃. В некоторых вариантах реализации R^{b2} выбран из -метилден-CF₃, -этилен-CF₃, -пропилен-CF₃, -бутилен-CF₃ и -пентилден-CF₃. В некоторых вариантах реализации R^{b2} представляет собой -C₁₋₅алкилен-CF₃, замещенный одним-двумя R^{b5}. В некоторых вариантах реализации каждый R^{b5} независимо выбран из гидроксила, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации каждый R^{b5} независимо выбран из C₃₋₆циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и фенила. Каждый C₃₋₆циклоалкил, 4-6-членный гетероциклл и фенил R^{b5} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, гидроксила, циано, -NR^{b1}R^{b2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила и C₁₋₄галогеналкила. В некоторых вариантах реализации, R^{b5} выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, тетрагидропиранила, тетрагидрофурана и фенила; и каждый R^{b5} необязательно замещен одной группой, выбранной из F, Cl, CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃. В некоторых вариантах реализации R^{b5} представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R^{b5} представляет собой фенил, замещенный одной-двумя группами, независимо выбранными из F, Cl, CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃. В некоторых вариантах реализации R^{b5} представляет собой фенил, замещенный одной-двумя группами, независимо выбранными из F, Cl, CN и -CF₃. В некоторых вариантах реализации R^{b5} представляет собой незамещенный фенил.

[0086] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (II d), (II e), (II f), (II g), (II h)





[0087] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh)



[0088] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh)



[0089] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) или (III) R⁴ представляет собой 3-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним-тремя R^b; и каждый R^b независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, -

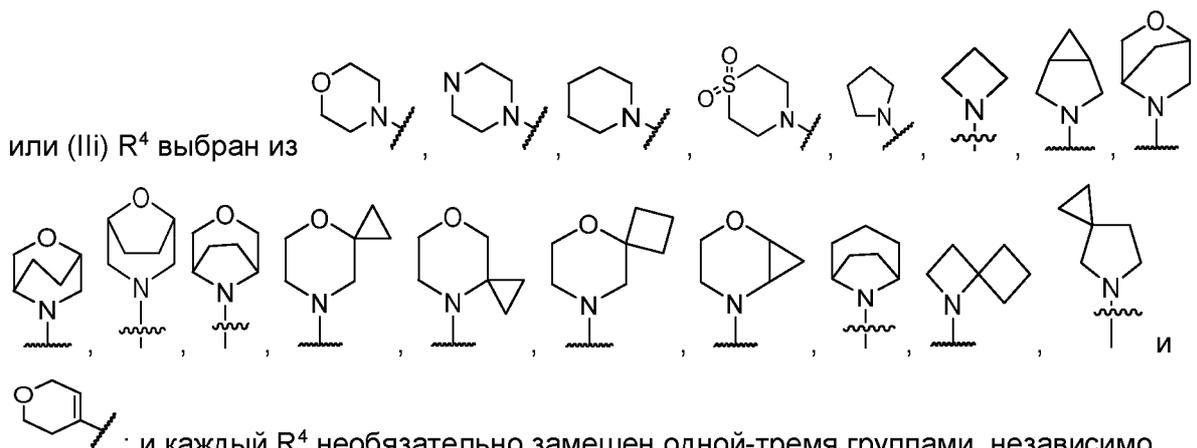
$NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации каждый R^4 необязательно замещен одной-двумя группами, независимо выбранными из F, Cl, CN, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂ и -CF₃.

[0090] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (II_d), (II_e), (II_f), (II_g), (II_h) или (II_i) R^4 представляет собой 3-8-членный спиро-, конденсированный или соединенный мостиковой связью гетероцикл. В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из азетидинила, азиридинила, имидазолидинила, морфолинила, оксетанила, пиперазинила, пиперидинила, пиразолидинила, пиперидинила, пирролидинила, пирролидинонила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофенила, дигидропиридинила, тетрагидропиридинила, 1,1-диоксид-тиоморфолинила и хинуклидинила; и каждый R^4 необязательно замещен одним-тремя R^b . В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из морфолинила, пиперидинила, тетрагидропиранила и пирролидинила; каждый R^4 необязательно замещен одним-тремя R^b . В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из F, Cl, CN, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂ и -CF₃.

[0091] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (II_d), (II_e), (II_f), (II_g), (II_h) или (II_i) R^4 представляет собой спироцикл, необязательно замещенный одним-тремя R^b . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой азаспирогептан. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой азаспиро[3.3]гептан. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой азаспиро[2.4]гептан. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из F, Cl, CN, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂ и -CF₃.

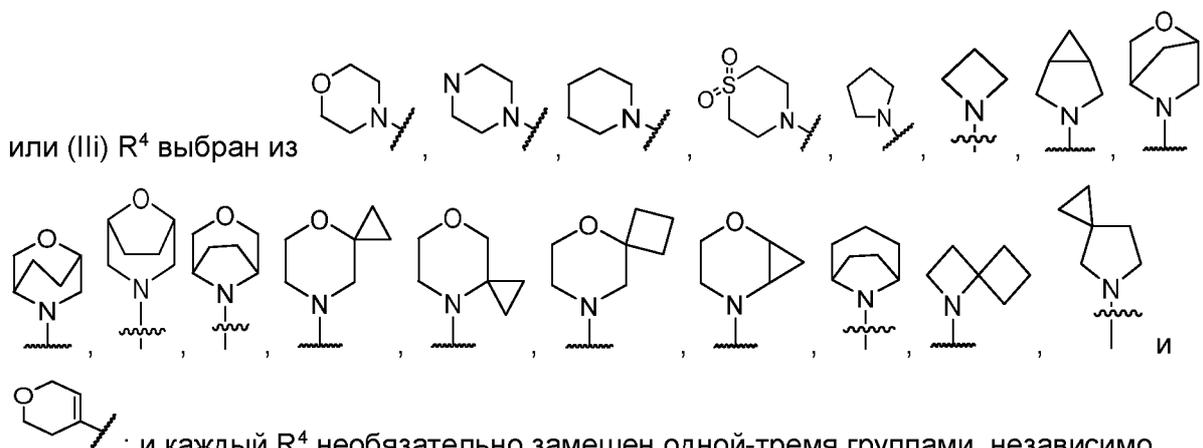
[0092] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (II_d), (II_e), (II_f), (II_g), (II_h) или (II_i) R^4 представляет собой конденсированный или соединенный мостиковой связью гетероцикл, необязательно замещенный одним-тремя R^b . В некоторых вариантах реализации каждый R^4 независимо выбран из азабицикло[3.1.0]гексанила, азабицикло[3.2.1]октанила, азабицикло[2.2.2]октанила и окса-азабицикло[2.2.2]октанила; каждый R^4 необязательно замещен одним-тремя R^b . Каждый R^b независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из F, Cl, CN, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂ и -CF₃.

[0093] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIIg), (IIh)



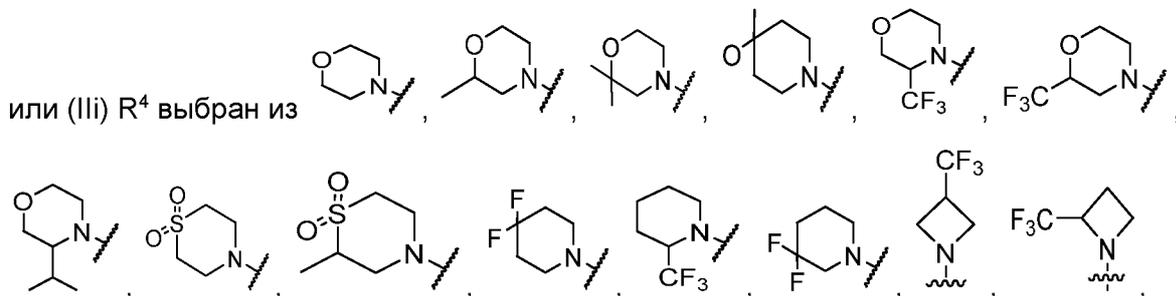
; и каждый R⁴ необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, OH, CN, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила и C₁₋₄галогеналкила.

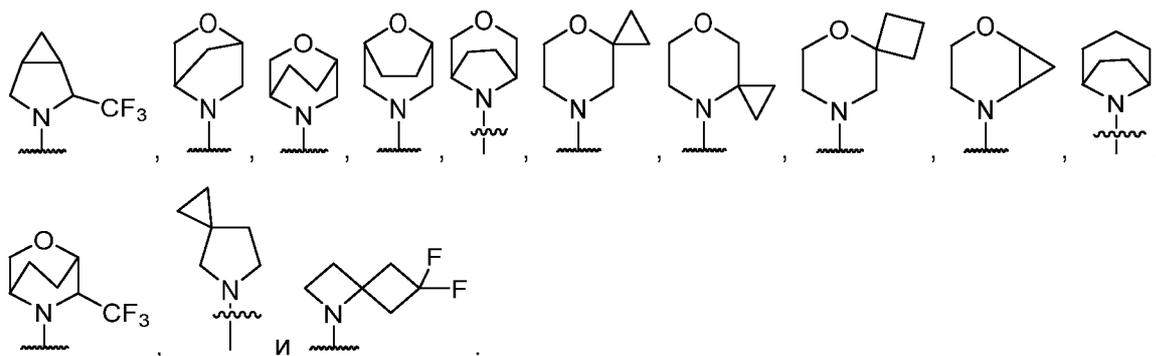
[0094] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIIg), (IIh)



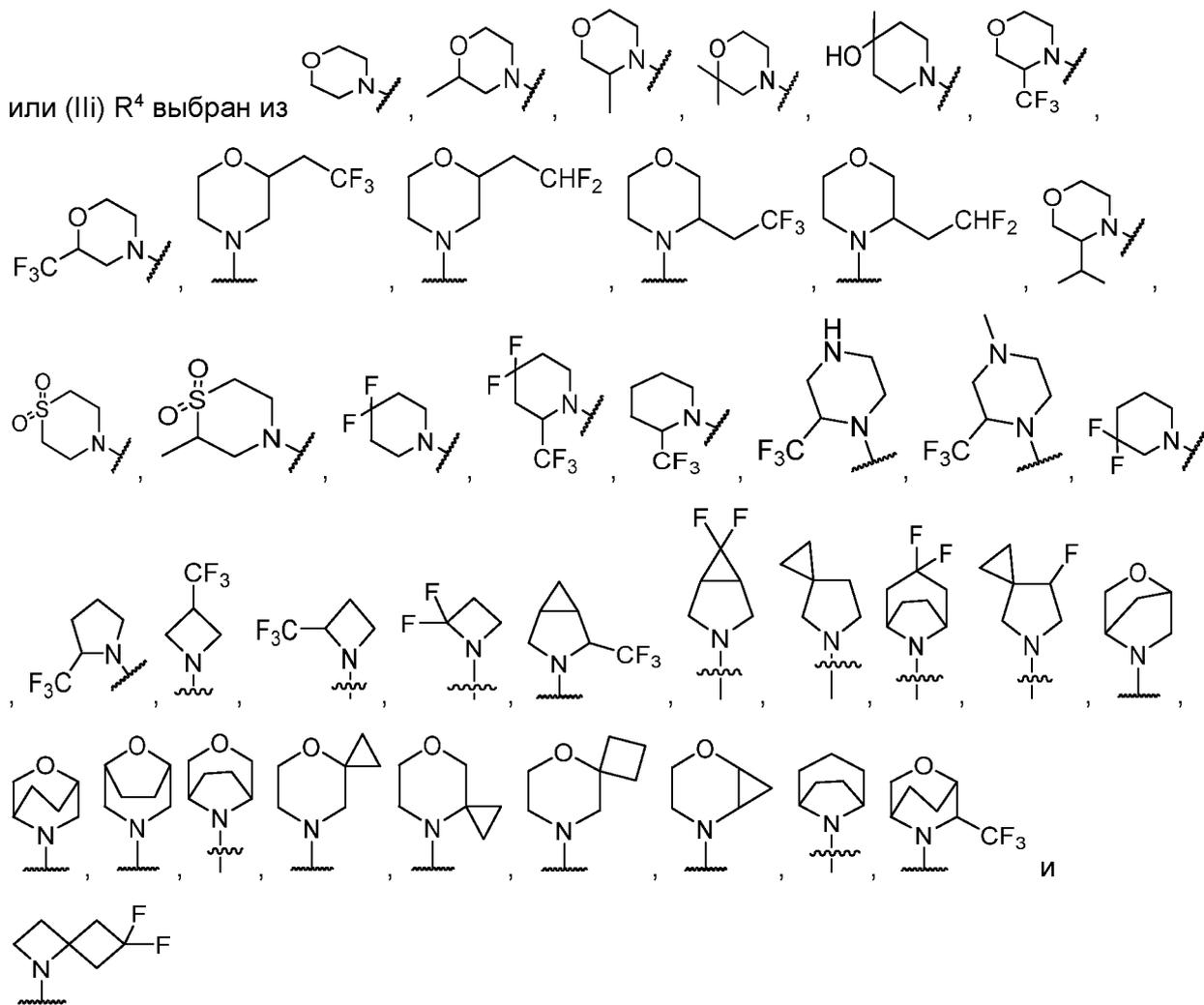
; и каждый R⁴ необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из F, Cl, OH, CN, NH₂, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, C₃₋₆циклоалкила и -CH₂C₃₋₆циклоалкила.

[0095] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIIg), (IIh)

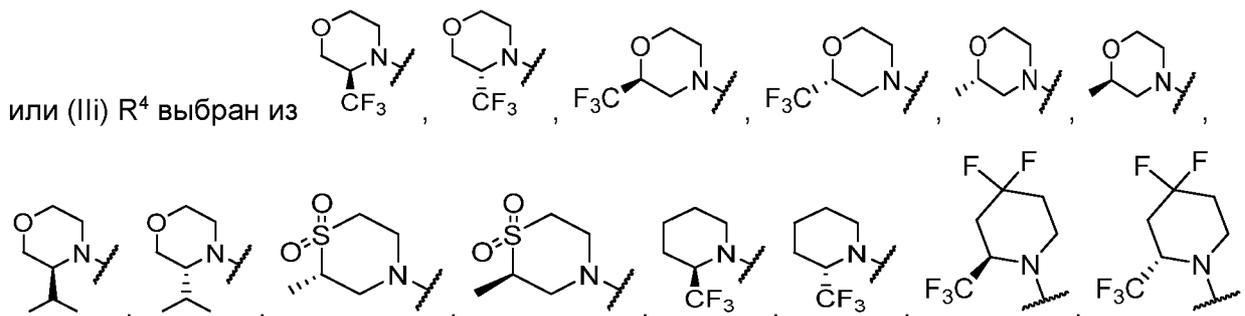


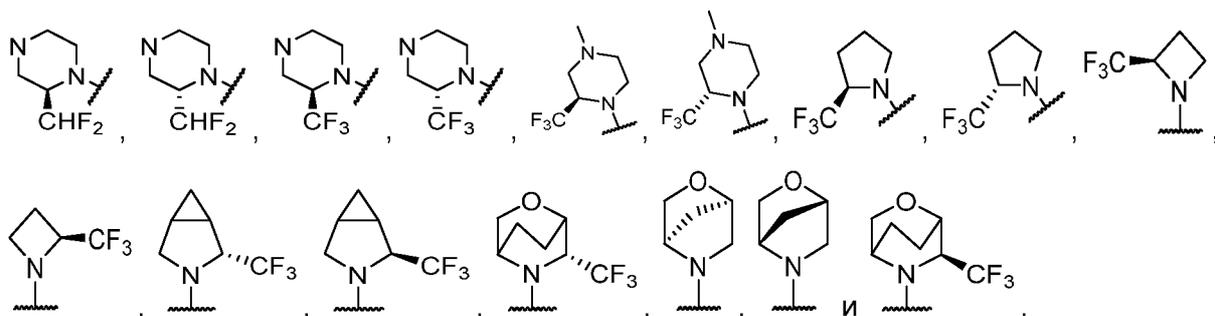


[0096] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIg), (IIh)

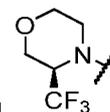


[0097] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIg), (IIh)



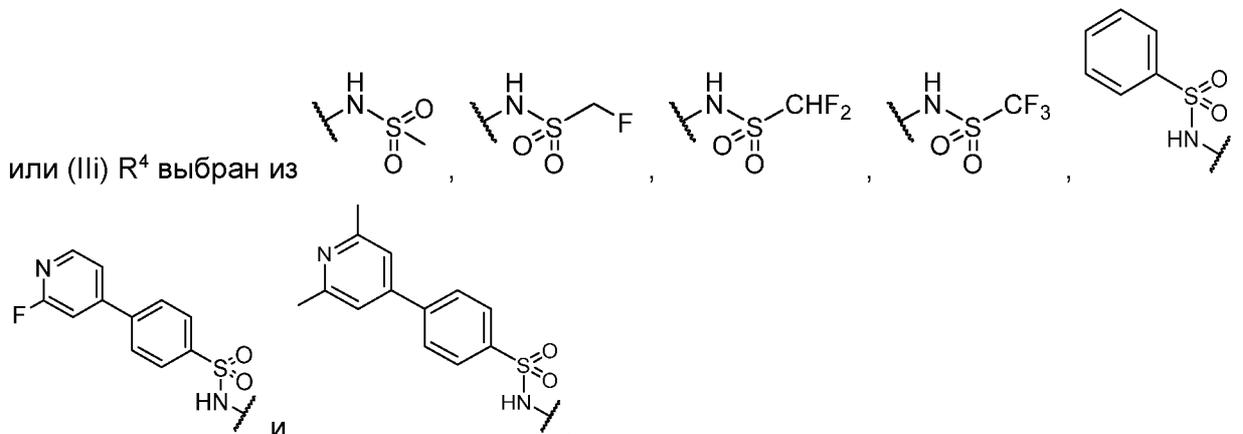


[0098] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой



[0099] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (II d), (II e), (II f), (II g), (II h) или (II i) R^4 представляет собой $-NHS(O)_2R^{b4}$. В некоторых вариантах реализации R^{b4} выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и фенила. В некоторых вариантах реализации R^{b4} выбран из $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и фенила. В некоторых вариантах реализации фенил необязательно замещен пиридином, который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах реализации пиридинил необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из F и $-CH_3$.

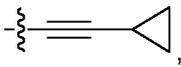
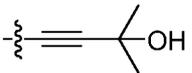
[0100] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (II d), (II e), (II f), (II g), (II h)



[0101] В некоторых вариантах реализации формулы (II b) X^1 представляет собой CH или N. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X^2 выбран из CH_2 , NR^{x2} , O и $S(O)_2$. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CH_2 . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой $S(O)_2$. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из F, OH, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$.

[0102] В некоторых вариантах реализации формулы (IIb) p равен 0. В некоторых вариантах реализации p равен 1. В некоторых вариантах реализации p равен 2. В некоторых вариантах реализации q равен 1. В некоторых вариантах реализации q равен 2.

[0103] В некоторых вариантах реализации формулы (II d) Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 и Y^5 представляют собой CR^y . В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 и Y^5 представляют собой N. В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой N; и Y^5 представляет собой N; и Y^2, Y^3, Y^4 и Y^5 представляют собой CR^y . В некоторых вариантах реализации Y^2 представляет собой N; и Y^1, Y^3, Y^4 и Y^5 представляют собой CR^y . В некоторых вариантах реализации Y^3 представляет собой N; и Y^1, Y^2, Y^4 и Y^5 представляют собой CR^y . В некоторых вариантах реализации Y^1 и Y^5 представляют собой N; и Y^1, Y^2 и Y^3 представляют собой CR^y .

[0104] В некоторых вариантах реализации формулы (II d), (II f), (II g) или (II h), каждый R^y независимо выбран из H, галогена, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации каждый R^y независимо выбран из H, F, Cl, CN, OH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, , , , циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, фенила, $-O$ -циклопропила, $-O-CH_2$ -циклопропила, $-O$ -циклобутила, $-O-CH_2$ -циклобутила, $-O$ -циклопентила, $-O-CH_2$ -циклопентила, $-O$ -циклогексила, $-O-CH_2$ -циклогексила и $-O$ -фенила. В некоторых вариантах реализации каждый R^y независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ и $-OCF_3$. В некоторых вариантах реализации каждый R^y независимо выбран из H, F, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ и $-OCF_3$.

[0105] В некоторых вариантах реализации формулы (II e) u выбран из 1, 2 и 3. В некоторых вариантах реализации u равен 3.

[0106] В некоторых вариантах реализации формулы (II g) Y^3, Y^4 и Y^5 независимо выбран из CR^y и N; где каждый R^y независимо выбран из H и R^a . В некоторых вариантах реализации Y^3 представляет собой N; и Y^4 и Y^5 представляют собой CR^y . В некоторых вариантах реализации Y^5 представляет собой N; и Y^3 и Y^4 представляют собой CR^y . В некоторых вариантах реализации каждый R^y независимо выбран из H, F, Cl, CN, $-NH_2$, -

$N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации каждый R^{x1} независимо выбран из H, F, Cl, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

[0107] В некоторых вариантах реализации формулы (Ii) r выбран из 1, 2 и 3. В некоторых вариантах реализации r равен 3.

[0108] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (II) каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} независимо выбран из H, F, Cl, CN, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$. В некоторых вариантах реализации каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} выбран из H, F, CN, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$ и $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации каждый R^7 - R^{11} выбран из H, F и $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах реализации R^7 - R^{11} представляют собой H. В некоторых вариантах реализации R^7 выбран из H, F, CN, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$ и $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой F. В некоторых вариантах реализации R^8 выбран из H, F, CN, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$ и $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой F. В некоторых вариантах реализации R^{10} выбран из H, F, CN, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$ и $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой F или $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах реализации R^{11} представляет собой $-CH_3$.

[0109] В некоторых вариантах реализации формулы (I) R^{12} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой $-CH_3$.

[0110] В некоторых вариантах реализации формулы (I) R^{13} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой $-CH_3$.

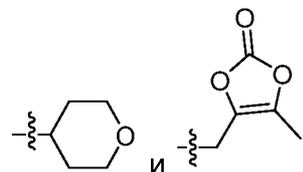
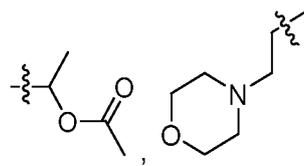
[0111] В некоторых вариантах реализации формулы (I) каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой H.

[0112] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) или (Iii) R^{14} выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил R^{14} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^{14} выбран из $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}R^{a2}$ и $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C_{1-4}$ алкила. В некоторых вариантах реализации при введении в биологическую систему представленные в настоящем документе сложные эфиры генерируют активные ингредиенты, где R^{14} представляет собой водород, в результате химической реакции (реакций), химической реакции (реакций), катализируемой ферментом, и/или метаболической химической реакции (реакций).

[0113] В некоторых вариантах реализации формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) или (Iii) R^{14} выбран из H, метила, этила, пропила, бутила, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, -

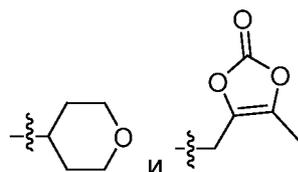
$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$

$\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,



. В некоторых вариантах реализации R^{14} выбран из H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$

$\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$,



[0114] В некоторых вариантах реализации R^{14} совместно с атомом N, присоединенным к R^{13} , образует 5-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации указанный 5-членный гетероцикл замещен одной-двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкоксила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{6-10} -арила. В некоторых вариантах реализации указанный 5-членный гетероцикл замещен одной-двумя группами, независимо выбранными из CH_3 , CH_2CH_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ и фенила. В некоторых вариантах реализации указанный 5-членный гетероцикл замещен фенилом, и фенил необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкоксила и C_{1-6} -галогеналкила.

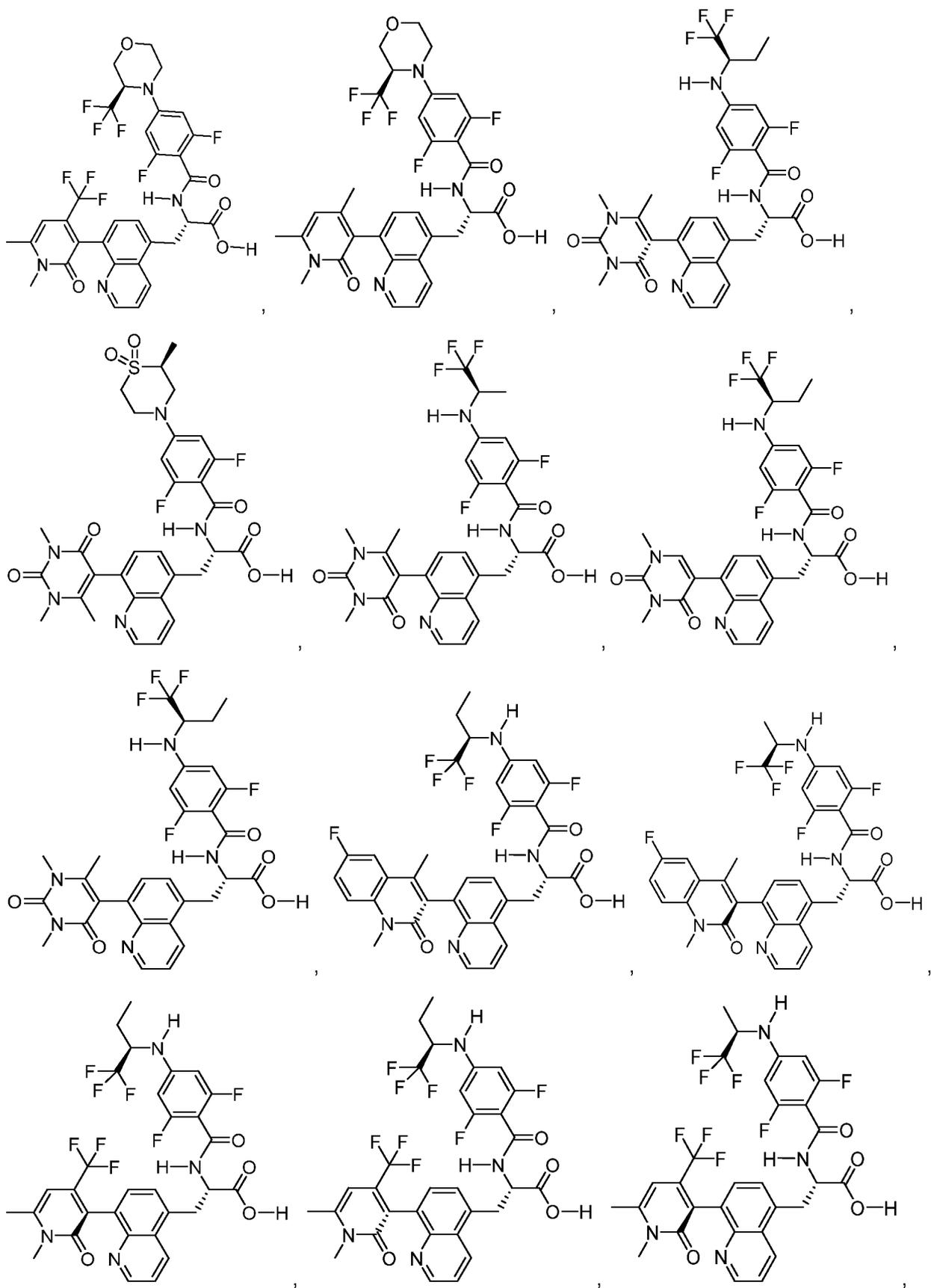
[0115] В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой H.

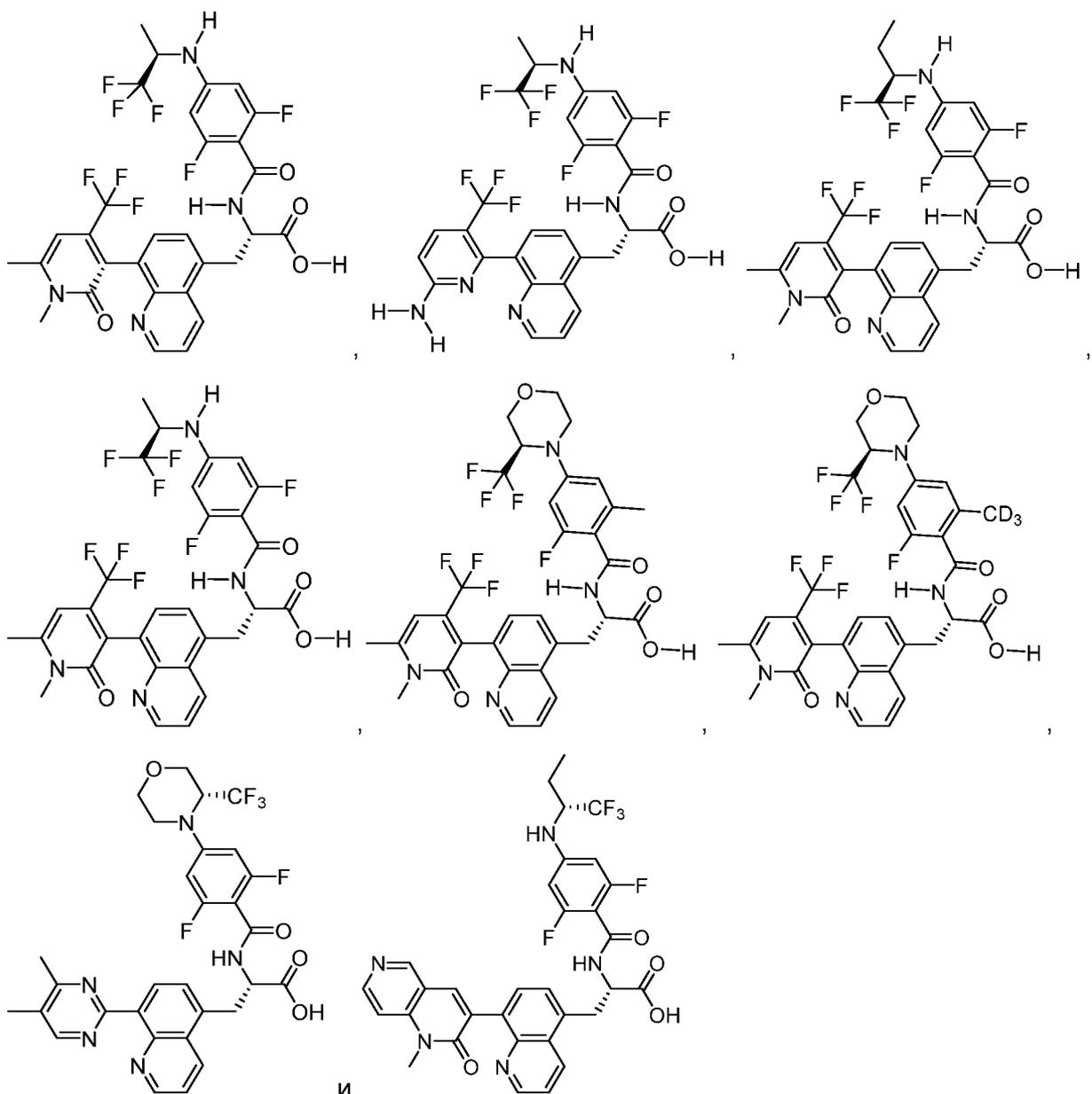
[0116] В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 . В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой CH_2CH_3 .

[0117] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению выбрано из примеров 1-354.

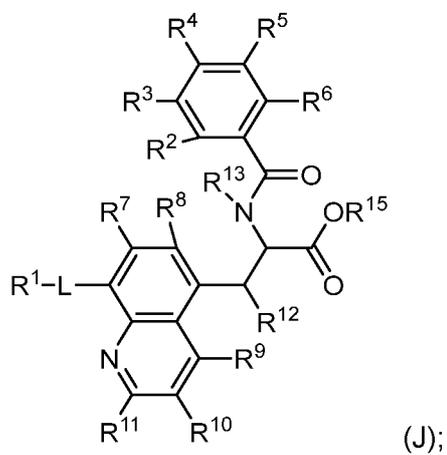
[0118] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению выбрано из примеров 355-406. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению выбрано из примеров 407-496.

[0119] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению выбрано из:





[0120] В другом аспекте предложены соединения Формулы (J) или их фармацевтически приемлемые соли:



или их фармацевтически приемлемые соли, где:

L выбран из связи, -O-, -O-C(O)-*, -NH-, -C(O)-N(H)-* и -N(H)-C(O)-*; где * обозначает место присоединения L к R¹;

R¹ выбран из A¹, A², A³ и A⁴;

A¹ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий один-пять гетероатомов, независимо выбранных из S, N и O; где A¹ необязательно содержит один-три C(O); и где A¹ необязательно замещен одним-шестью R^a;

A² представляет собой C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одним-шестью R^a;

A³ представляет собой C₅₋₁₀циклоалкил или 5-14-членный гетероциклил; где A³ необязательно замещен одной-четырьмя группами, независимо выбранными из оксо и R^a; и

A⁴ представляет собой -NR^{a1}R^{a2};

где каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкоксила, -S(O)_m-C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, -O-C₃₋₈циклоалкила, -O-(3-6-членного гетероциклила), -O-C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкила и -O-фенила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил, -O-C₃₋₈циклоалкил, -O-(3-6-членный гетероциклил), -O-C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкил и -O-фенил R^a независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкоксила; и

где каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкоксил и -S(O)_m-C₁₋₆алкил R^a необязательно замещен одним-тремя R^{a3}, где каждый R^{a3} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₈циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил R^{a3} необязательно замещен одним-тремя R^{a4}; и каждый R^{a4} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋

6галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкоксила, C₃₋₈циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

каждый R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₈галогеналкоксила, -NR^{b1}R^{b2}, -R^{b3}S(O)_mR^{b4}, -S(O)_mR^{b4}, -NR^{b1}S(O)_nR^{b4}, -COOR^{b1}, -CONR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}COOR^{b2}, -NR^{b1}COR^{b4}, -R^{b3}NR^{b1}R^{b2}, -S(O)_nNR^{b1}R^{b2}, C₃₋₁₂циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила;

где каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₈галогеналкил и C₁₋₈галогеналкоксил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ необязательно замещен одним или двумя R^c; где каждый R^c независимо выбран из азидо, оксо, циано, галогена, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^c необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₄алкоксила и C₃₋₆циклоалкила;

где каждый C₆₋₁₀арил и 5-6-членный гетероарил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо необязательно замещен одним-пятью R^b; и

где каждый C₃₋₁₂циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо необязательно замещен одной-шестью группами, независимо выбранными из =CR^{b1}R^{b2} и R^b;

где каждый R^b независимо выбран из азидо, циано, галогена, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^b независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄алкоксила;

где каждый R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, C₁₋₈алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b1} и R^{b2} независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₈алкила, C₁₋

галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и

где каждый C₁₋₈алкил и C₁₋₈галогеналкил R^{b1} и R^{b2} необязательно замещен одним или двумя R^{b5};

где R^{b3} представляет собой C₁₋₄алкилен;

где R^{b4} выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и указанный 4-6-членный гетероциклил R^{b4} необязательно замещен одним-тремя R^{b6};

где каждый R^{b5} независимо выбран из циано, гидроксила, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и каждый C₁₋₄алкоксил, C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b5} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила и фенила; и

где каждый R^{b6} независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; где каждый C₃₋₆циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил R^{b6} независимо замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄алкоксила; или

R² и R³, R³ и R⁴ или R⁵ и R⁶ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆циклоалкил или 5-6-членный гетероциклил; где каждый C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆циклоалкил и 5-6-членный гетероциклил независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкила, C₁₋₄алкилен-C₆₋₁₀арила и C₁₋₄алкилен-(5-6-членного гетероарила);

каждый R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и R¹² независимо выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкоксила и -NR^{a1}R^{a2};

R^{13} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{15} выбран из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)NR^{a1}R^{a2}$ и $-L^1-R^{16}$;

где L^1 выбран из $-C_{1-4}$ алкилен-, $-C_{1-4}$ алкилен-O-, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)-$, $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)-$, $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)-C_{1-4}$ алкилен-, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)-O-$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)-O-C_{1-4}$ алкилен, $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)-O-$, $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)-O-C_{1-4}$ алкилен-, $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}C(O)-O-$ и $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)-NR^{a1}-$; и

где R^{16} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

где каждый C_{3-10} циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил R^{15} и R^{16} необязательно замещен одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, гидроксила, $-COOR^{b7}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-S(O)_2R^{a5}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила и $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}R^{a2}$;

каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

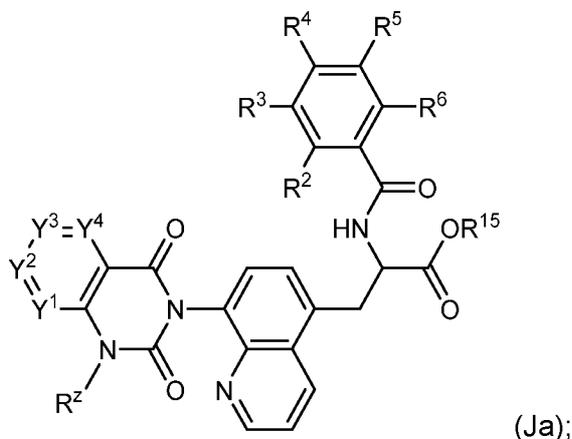
R^{a5} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{b7} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

m выбран из 0, 1 и 2; и

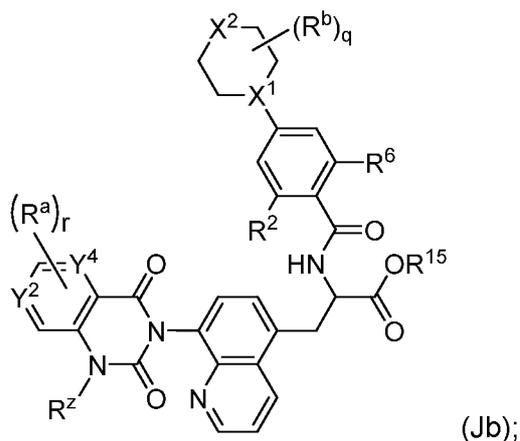
n выбран из 1 и 2.

[0121] В некоторых вариантах реализации формулы (J) или ее фармацевтически приемлемой соли, указанное соединение имеет формулу (Ja):



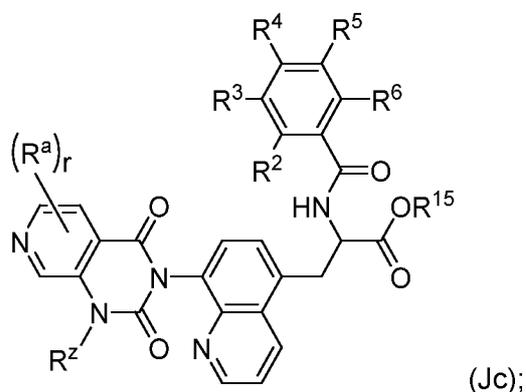
где каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из CR^y и N; где каждый R^y независимо выбран из H и R^a ; и где R^z выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила.

[0122] В некоторых вариантах реализации формулы (J) или (Ja) или ее фармацевтически приемлемой соли, указанное соединение имеет формулу (Jb):



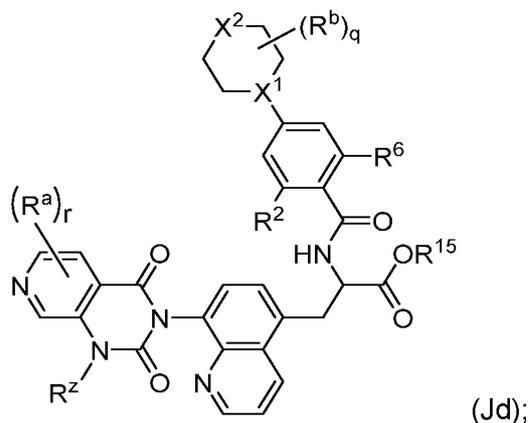
где каждый Y^2 и Y^4 независимо выбран из CR^Y и N. Каждый R^Y независимо выбран из H и R^a . R^z выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_3 - δ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила. X^1 выбран из CR^{X1} и N. X^2 выбран из $CR^{X1}R^{X2}$, NR^{X2} , O и $S(O)_2$. R^{X1} выбран из H и R^b ; и R^{X2} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. q выбран из 0, 1, 2 и 3; и r выбран из 0, 1 и 2.

[0123] В некоторых вариантах реализации формулы (J) или (Ja) или ее фармацевтически приемлемой соли, указанное соединение имеет формулу (Jc):



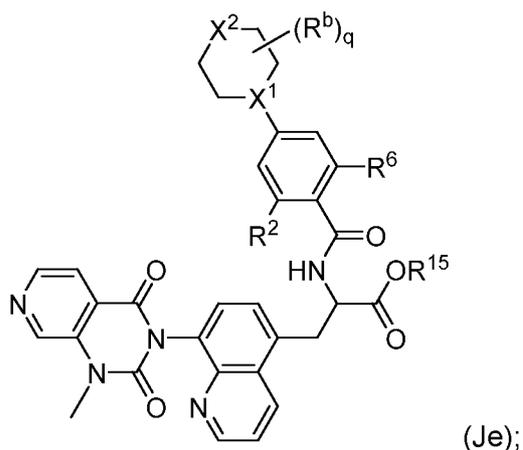
где R^z выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_3 - δ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила; и где r выбран из 0, 1, 2 и 3.

[0124] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja), (Jb) или (Jc) или ее фармацевтически приемлемой соли, указанное соединение имеет формулу (Jd):



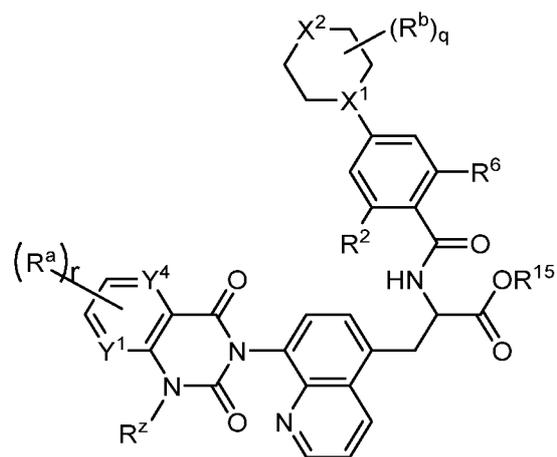
где R^2 выбран из H, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и $-CH_2CH_3$; X^1 выбран из CR^{x1} и N. X^2 выбран из $CR^{x1}R^{x2}$, NR^{x2} , O и $S(O)_2$. R^{x1} выбран из H и R^b ; и R^{x2} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. q выбран из 0, 1, 2 и 3; и r выбран из 0, 1, 2 и 3.

[0125] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja), (Jb), (Jc) или (Jd) или ее фармацевтически приемлемой соли, указанное соединение имеет формулу (Je):



где X^1 выбран из CR^{x1} и N. X^2 выбран из $CR^{x1}R^{x2}$, NR^{x2} , O и $S(O)_2$. R^{x1} выбран из H и R^b ; и R^{x2} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. q выбран из 0, 1, 2 и 3.

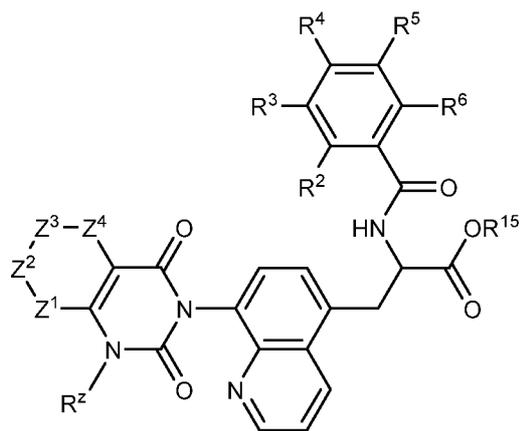
[0126] В некоторых вариантах реализации формулы (J) или (Ja) или ее фармацевтически приемлемой соли, указанное соединение имеет формулу (Jf):



(Jf);

где каждый Y^1 и Y^4 независимо выбран из CR^y и N. Каждый R^y независимо выбран из H и R^a . R^z выбран из H, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и $-CH_2CH_3$. X^1 выбран из CR^{x1} и N. X^2 выбран из $CR^{x1}R^{x2}$, NR^{x2} , O и $S(O)_2$. R^{x1} выбран из H и R^b ; и R^{x2} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. q выбран из 0, 1, 2 и 3; и r выбран из 0, 1 и 2.

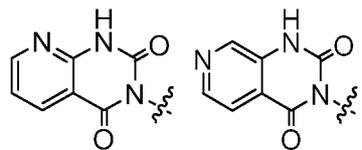
[0127] В некоторых вариантах реализации формулы (J) или ее фармацевтически приемлемой соли, указанное соединение имеет формулу (Jg):



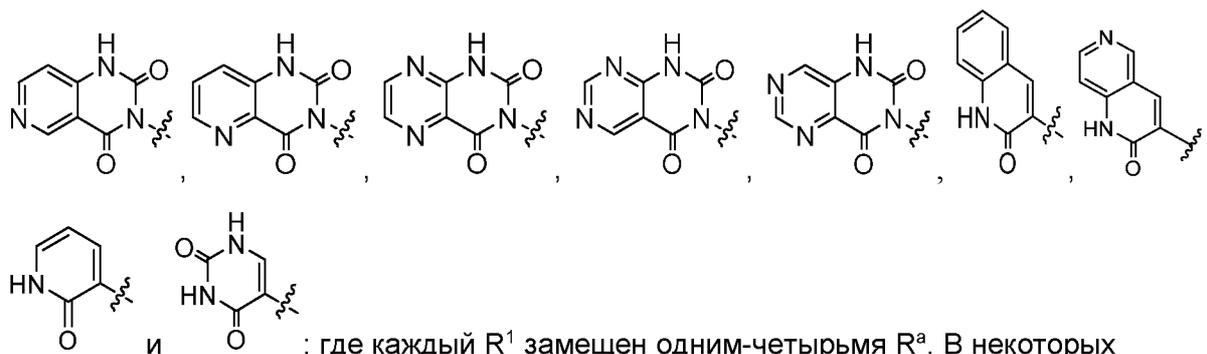
(Jg);

где каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо выбран из $CR^{y1}R^{y2}$, NR^{z1} и O; где каждый R^{y1} и R^{y2} независимо выбран из H и R^a ; и где каждый R^z и R^{z1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла.

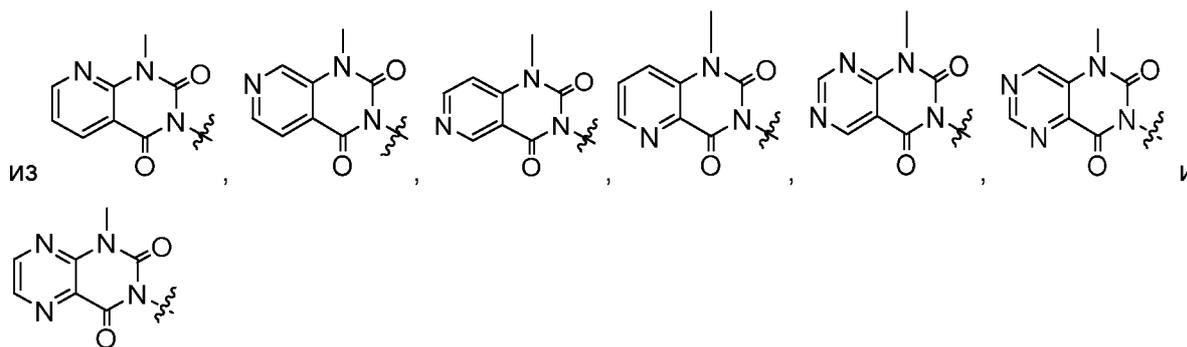
[0128] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (J) или ее



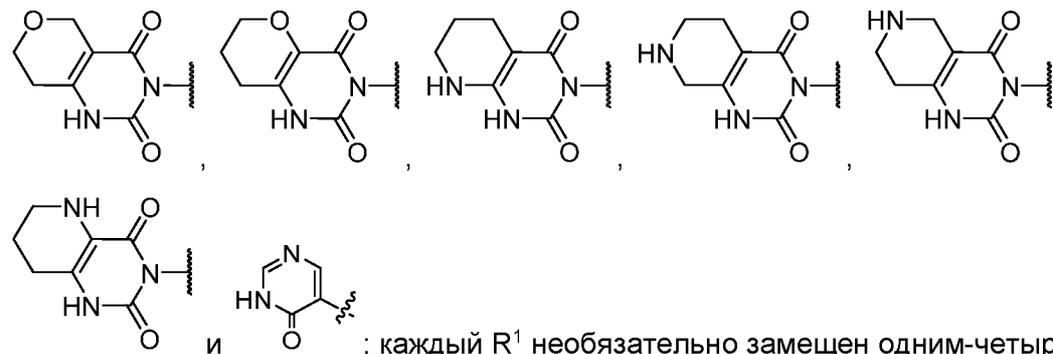
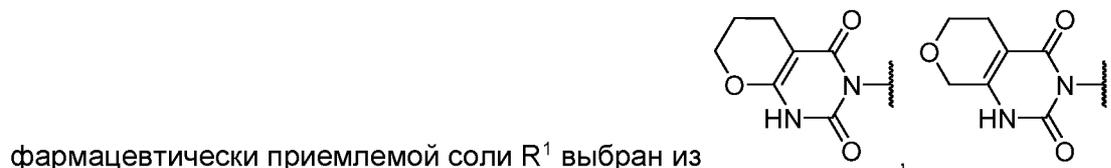
фармацевтически приемлемой соли R^1 выбран из



; где каждый R^1 замещен одним-четырьмя R^a . В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран

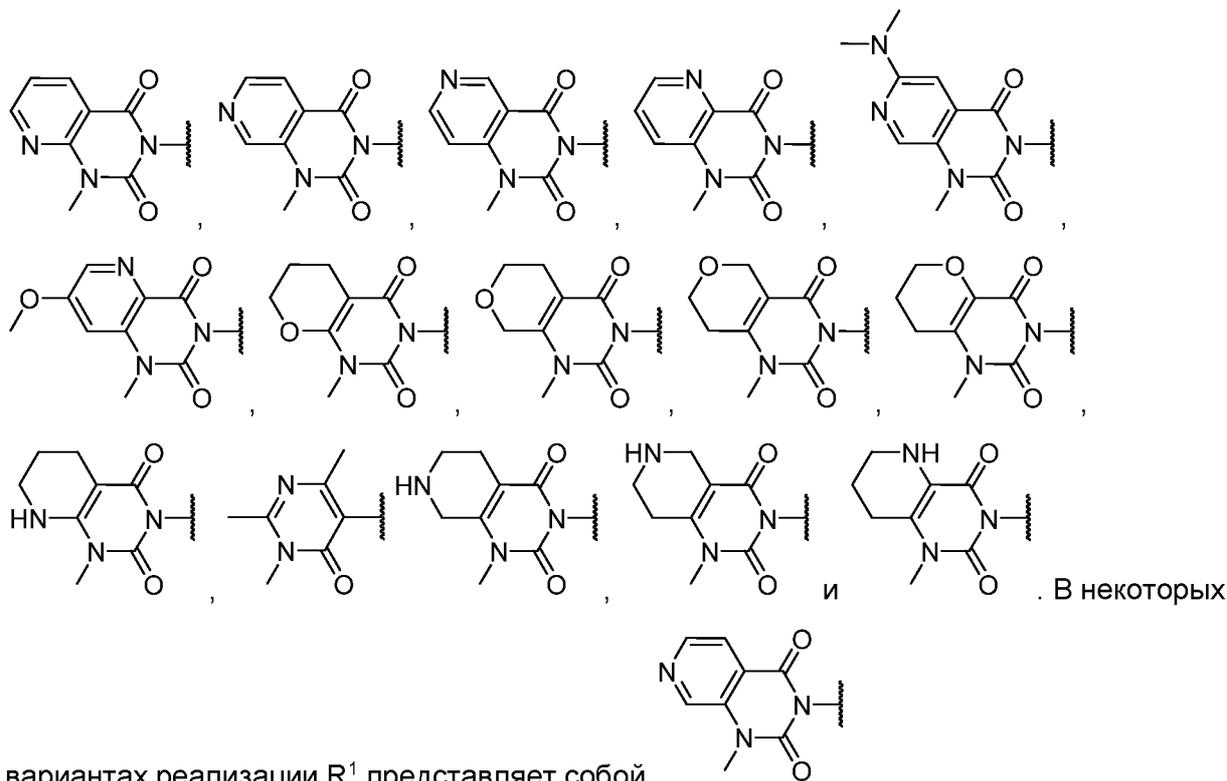


[0129] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (J) или ее

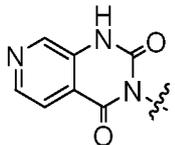


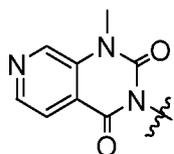
; каждый R^1 необязательно замещен одним-четырьмя R^a . В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из галогена, CN, $-OH$, $NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила и фенила. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из F, Cl, OH, CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$. В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$ и $-CF_3$.

[0130] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (J) R¹ выбран из:



[0131] В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (J) или ее

фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой , замещенный одним-двумя R^a. Каждый R^a независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила и C₃₋₆циклоалкила. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

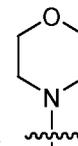


[0132] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja) или (Jc) или ее фармацевтически приемлемой соли R³ и R⁵ представляют собой H.

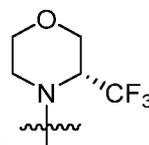
[0133] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja), (Jb), (Jc), (Jd), (Je) или (Jf) или его фармацевтически приемлемой соли каждый R² и R⁶ независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄галогеналкоксила, C₃₋₆циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации каждый R² и R⁶ независимо выбран из F, Cl, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -NH₂ и -N(CH₃)₂. В некоторых вариантах реализации каждый R² и R⁶ независимо выбран из F, Cl и -CH₃. В некоторых вариантах реализации R²

представляет собой F, и R⁶ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах реализации каждый R² и R⁶ независимо выбран из F и Cl. В некоторых вариантах реализации R² и R⁶ представляют собой F.

[0134] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja), (Jb), (Jc), (Jd), (Je) или



(Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли R⁴ представляет собой замещенный одним-тремя R^b. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкоксила. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из -CH₃, -CF₃ и -OCF₃. В некоторых вариантах реализации каждый R^b представляет собой -CF₃. В некоторых



вариантах реализации R⁴ представляет собой

[0135] В некоторых вариантах реализации формулы (Ja) или (Jb) Y² представляет собой N. В некоторых вариантах реализации формулы (Ja) или (Jb) Y² представляет собой N, и Y⁴ представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации формулы (Ja) Y¹, Y³ и Y⁴ представляют собой CR^y. В некоторых вариантах реализации (Ja) по меньшей мере один из Y¹, Y², Y³ или Y⁴ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации Y⁴ представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации формулы (Ja) Y¹, Y², Y³ и Y⁴ представляют собой CR^y.

[0136] В некоторых вариантах реализации формулы (Jf) Y¹ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации Y⁴ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации оба Y¹ и Y⁴ представляют собой N.

[0137] В некоторых вариантах реализации формулы (Ja), (Jb), (Jc), (Jd) или (Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой -CH₃.

[0138] В некоторых вариантах реализации формулы (Jb), (Jd), (Je) или (Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли X¹ представляет собой N.

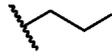
[0139] В некоторых вариантах реализации формулы (Jb), (Jd), (Je) или (Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли X² представляет собой O. В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой N, и X² представляет собой O.

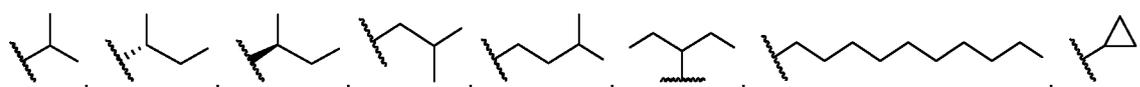
[0140] В некоторых вариантах реализации формулы (Jb), (Jd), (Je) или (Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли q равен 1.

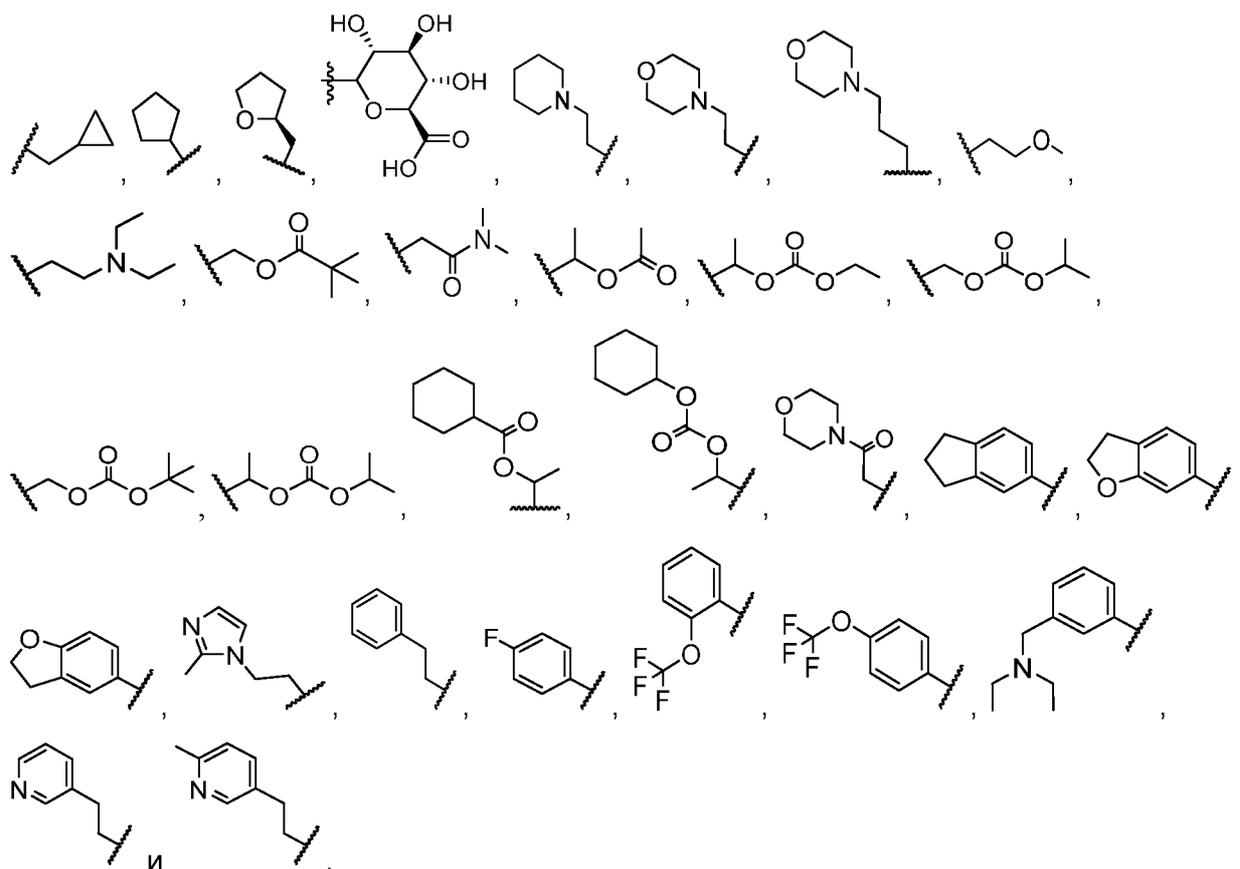
[0141] В некоторых вариантах реализации формулы (Jb), (Jd), (Je) или (Jf) каждый R^b независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкоксила. В некоторых вариантах реализации R^b представляет собой C₁₋₄галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^b независимо выбран из -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃. В некоторых вариантах реализации R^b представляет собой CF₃.

[0142] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja), (Jb), (Jc), (Jd), (Je) или (Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли R¹⁵ выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 4-10-членного гетероциклила и C₆₋₁₀арила. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ выбран из H, C₁₋₆алкила и фенила; и фенил необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкоксила. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила, 2-пентила, изопентила, неопентила, гексила, 2-гексила, 3-гексила и 3-метилпентила, и фенила. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ выбран из H, метила, этила и фенила. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ представляет собой фенил, замещенный одной группой, выбранной из F, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ и -(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂. В некоторых вариантах реализации R¹⁵ представляет собой -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂.

[0143] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja), (Jb), (Jc), (Jd), (Je) или (Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли R¹⁵ представляет собой -L¹-R¹⁶. В некоторых вариантах реализации L¹ выбран из -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-O-C(O)-C₁₋₄алкила и -CH₂-O-C(O)-O-C₁₋₄алкила. В некоторых вариантах реализации R¹⁶ выбран из -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₃, фенила, пиридинила, имидазолила, тетрагидрофуранила, морфолинила и тетрагидропиранила. Каждый фенил, пиридинил, имидазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил и тетрагидропиранил R¹⁶ необязательно замещен одной-двумя группами, независимо выбранными из F, -CH₃, -CH₂CH₃, гидроксила и -COOH.

[0144] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja), (Jb), (Jc), (Jd), (Je) или (Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли R¹⁵ выбран из H, -CH₃, -CH₂CH₃, ,





[0145] В некоторых вариантах реализации формулы (J), (Ja), (Jb), (Jc), (Jd), (Je) или (Jf) или ее фармацевтически приемлемой соли R^{15} выбран из H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой $-CH_2CH_3$.

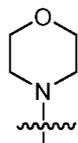
[0146] В некоторых вариантах реализации формулы (Jg) или ее фармацевтически приемлемой соли Z^1 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации Z^2 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации Z^3 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации Z^4 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации Z^1 представляет собой NR^{z1} . В некоторых вариантах реализации Z^2 представляет собой NR^{z1} . В некоторых вариантах реализации Z^3 представляет собой NR^{z1} . В некоторых вариантах реализации Z^4 представляет собой NR^{z1} . В некоторых вариантах реализации R^{z1} выбран из H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^{z1} представляет собой H.

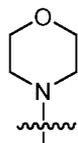
[0147] В некоторых вариантах реализации формулы (Jg) или ее фармацевтически приемлемой соли R^z представляет собой $-CH_3$.

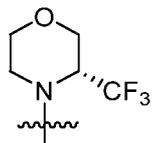
[0148] В некоторых вариантах реализации формулы (Jg) или ее фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^5 представляют собой H.

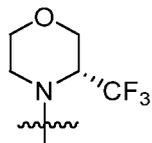
[0149] В некоторых вариантах реализации формулы (Jg) или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^2 и R^6 независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации каждый R^2 и R^6 независимо выбран из F, Cl, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах реализации каждый R^2 и R^6 независимо выбран из F, Cl и $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой F, и R^6 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации каждый R^2 и R^6 независимо выбран из F и Cl. В некоторых вариантах реализации R^2 и R^6 представляют собой F.

[0150] В некоторых вариантах реализации формулы (Jg) или ее фармацевтически



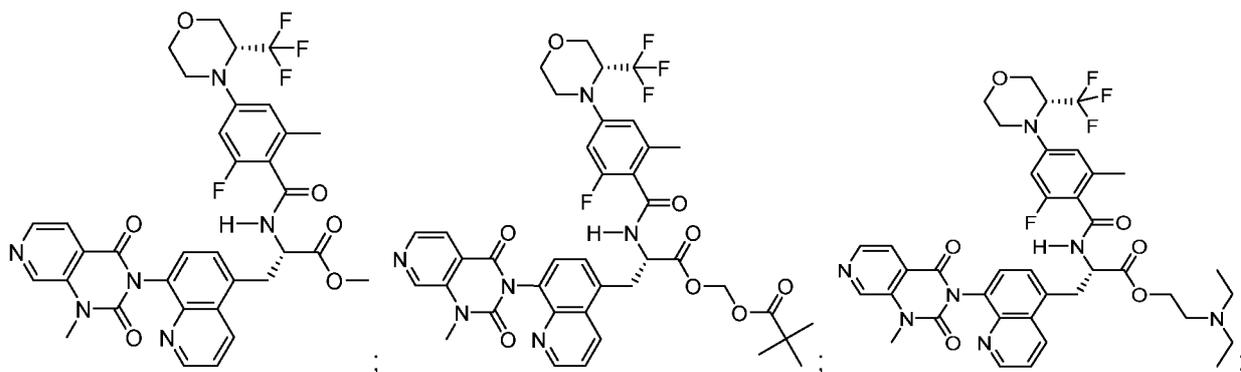
приемлемой соли R^4 представляет собой , замещенный одним-тремя R^b . В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкоксила. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCF_3$. В некоторых вариантах реализации каждый R^b представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации R^4

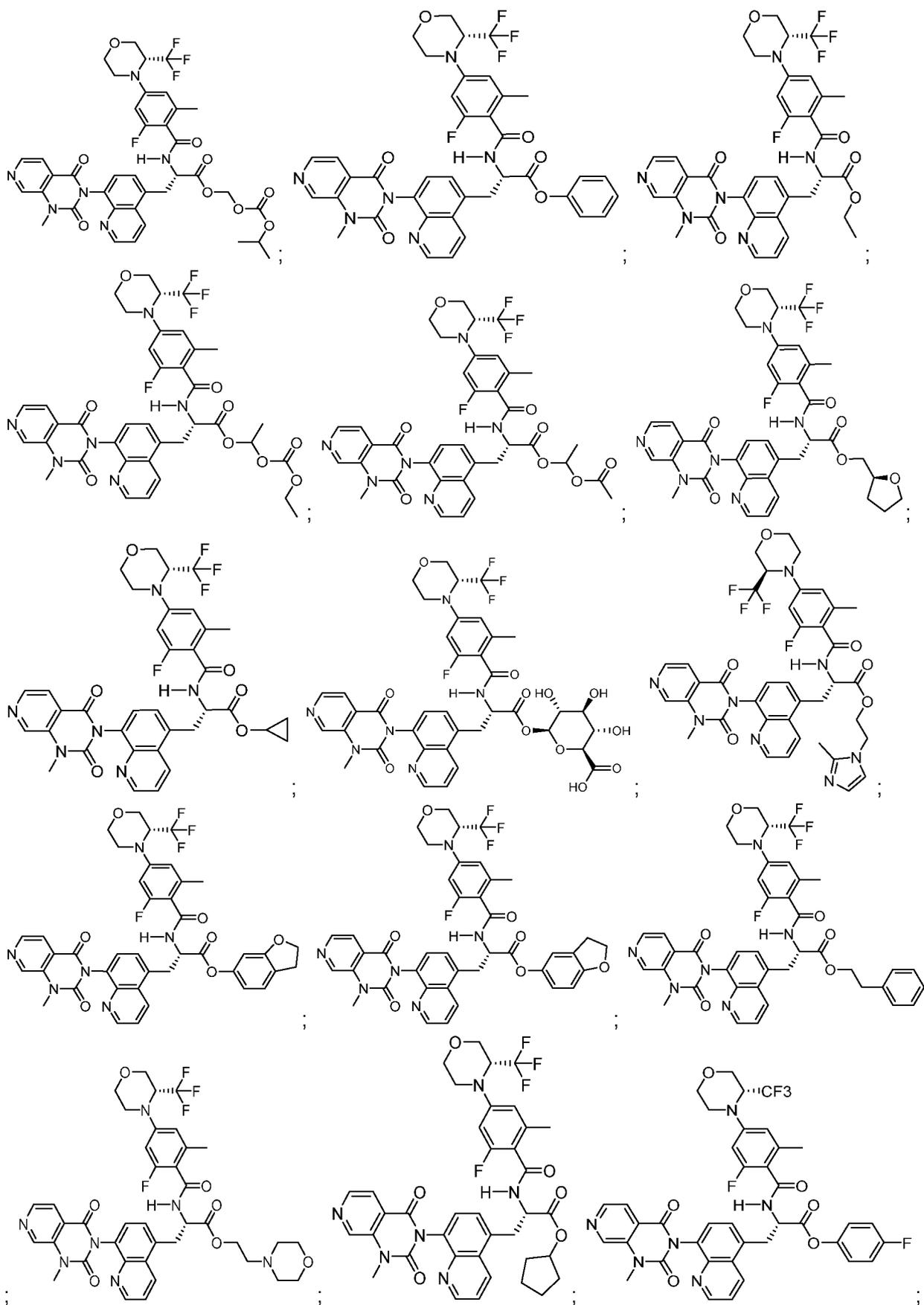


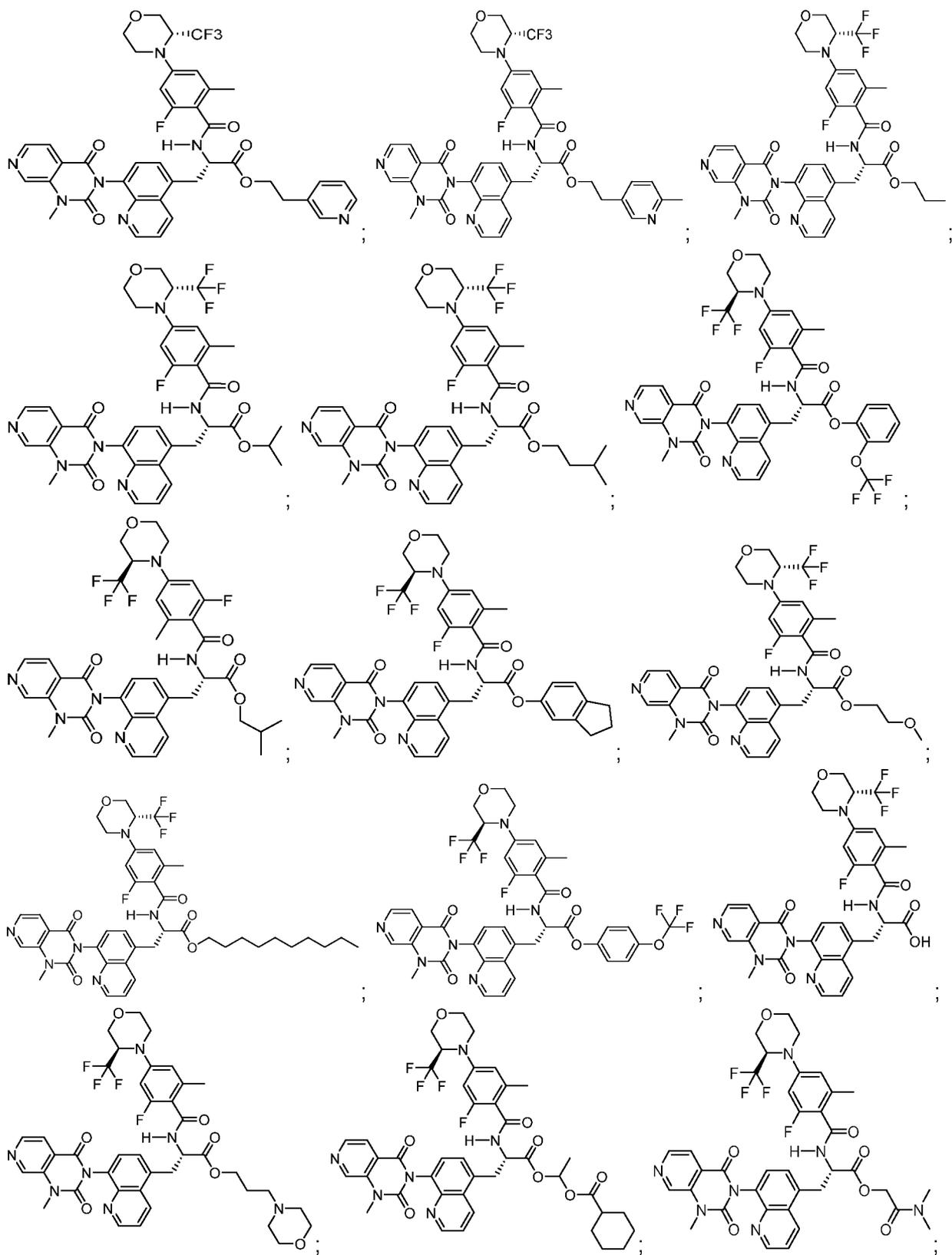
представляет собой .

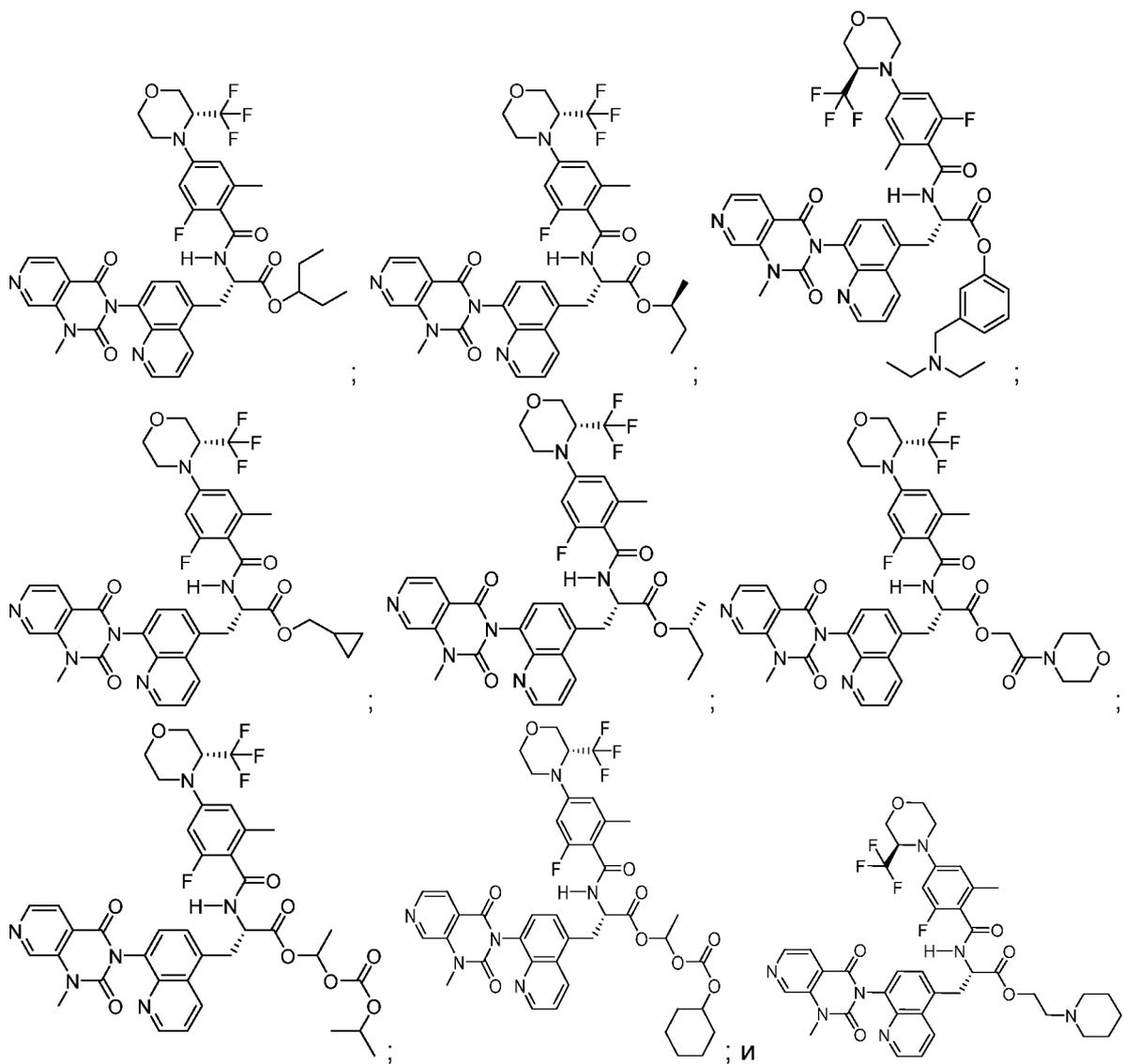
[0151] В некоторых вариантах реализации формулы (Jg) или ее фармацевтически приемлемой соли R^{15} выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и $-CH_2CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой $-CH_2CH_2CH_3$.

[0152] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению выбрано из:

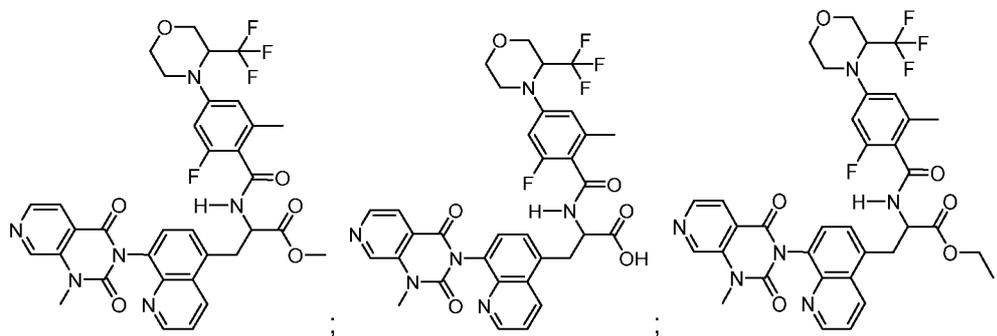


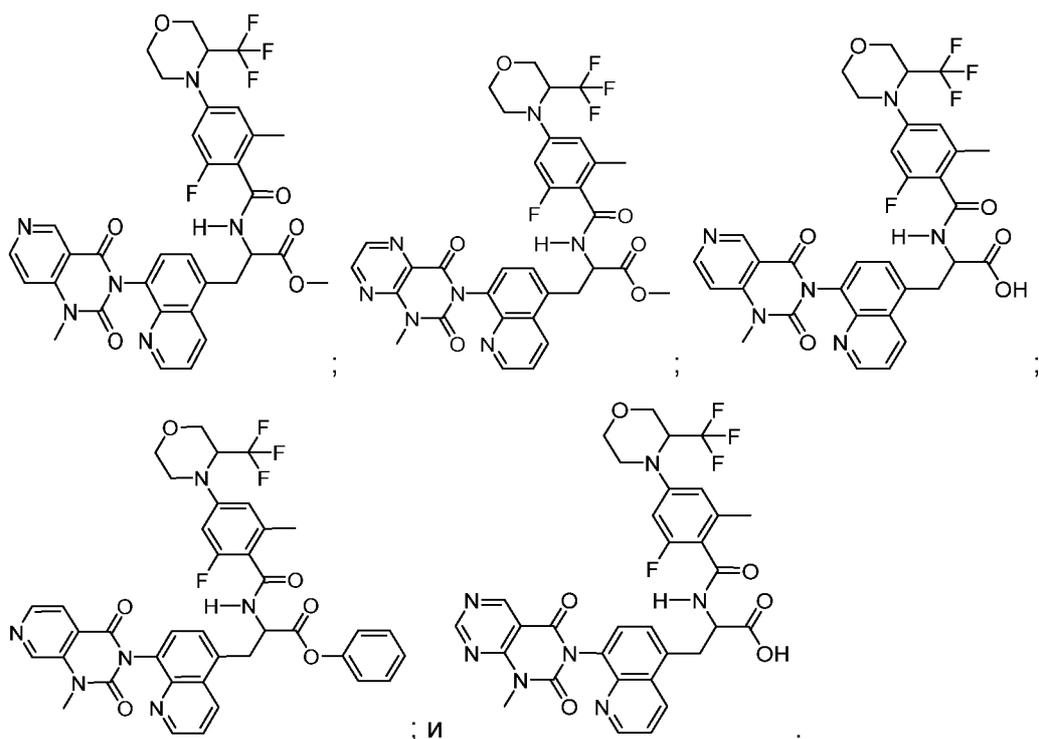






[0153] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению выбрано из:





[0154] Также предложены соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или их смеси, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенные к атому углерода, могут быть замещены атомом дейтерия или D, в которых n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, следовательно, могут подходить для увеличения периода полувыведения соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, изомера или их смеси, при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, например, путем использования исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

[0155] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению содержит один-шесть атомов дейтерия (^2H или D). В некоторых вариантах реализации один из R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^6 содержит один-шесть D. В некоторых вариантах реализации R^6 содержит один-шесть D. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой CD_3 .

[0156] Предложены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. «Фармацевтически приемлемые» или «физиологически приемлемые»

относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые подходят для применения для получения фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения у животных или человека. «Фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органической кислотой. Кроме того, если соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если продукт является свободным основанием, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники будут понятны различные методики синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

[0157] «Сольват» образуют путем взаимодействия растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей соединений, описанных в настоящем документе. Также предложены гидраты соединений, описанных в настоящем документе.

[0158] «Пролекарство» представляет собой биологически неактивное производное лекарственного средства, которое при введении в организм человека превращается в биологически активное исходное лекарственное средство в соответствии с определенными химическим или ферментативным путями.

[0159] Согласно некоторым вариантам реализации предложены оптические изомеры, рацематы или другие смеси соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей или их смеси. В этих ситуациях одиночный энантиомер или диастереомер, то есть оптически активная форма, могут быть получены асимметрическим синтезом или разделением рацемата. Разделение рацематов может быть осуществлено, например, традиционными способами, такими как кристаллизация в присутствии разделяющего агента или хроматография с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Кроме того, также предложены Z- и E- формы (или *цис*- и *транс*- формы) соединений гидроксимидаина, описанных в настоящем документе. В частности, Z- и E- формы включены, даже если указано только одно обозначение для обеих углерод-углеродных двойных связей, а также гидроксимидиновой связи.

[0160] Там, где хиральность не уточнена, но присутствует, понимают, что такой вариант реализации относится либо к конкретной диастереомерно или энантиомерно

обогащенной форме; либо к рацемической или скалемической смеси такого соединения (соединений).

[0161] «Энанτιомеры» представляют собой пару стереоизомеров, являющихся неналагающимися зеркальными изображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 является «рацемической» смесью. Смесь энантиомеров в ином соотношении, чем 1:1, является «скалемической» смесью.

[0162] «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга.

[0163] «Атропизомеры» представляют собой стереоизомеры, появляющиеся благодаря затрудненному вращению вокруг одинарной связи, где препятствие к вращению вокруг указанной связи является достаточно сильным для обеспечения выделения отдельных стереоизомеров.

[0164] Согласно некоторым вариантам реализации предложены атропизомеры соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0165] Композиции, представленные в настоящем документе, которые включают соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, могут включать рацемические смеси или смеси, содержащие энантиомерный избыток одного энантиомера или отдельных диастереомеров или диастереомерных смесей. Все такие изомерные формы указанных соединений в явном виде включены в настоящее описание таким же образом, как если бы каждая изомерная форма была специально и индивидуально указана.

[0166] В конкретных вариантах реализации также предложены хелаты, нековалентные комплексы и их смеси соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, изомера или их смеси. «Хелат» образуется путем координации соединения с ионом металла в двух (или более) точках. «Нековалентный комплекс» образуется путем взаимодействия соединения и другой молекулы, где между соединением и молекулой не образуется ковалентная связь. Например, комплексообразование может происходить в результате ван-дер-ваальсовых взаимодействий, водородных связей и электростатических взаимодействий (также называемых ионными связями).

Терапевтические применения соединений

[0167] Способы, описанные в настоящем документе, можно применять для популяций клеток *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает в живом индивидууме, то есть в

животном или человеке. В этом контексте описанные в настоящем документе способы можно терапевтически применять у индивидуума. «*Ex vivo*» означает вне живого индивидуума. Примеры популяций клеток *ex vivo* включают *in vitro* клеточные культуры и биологические образцы, включая образцы жидкости или ткани, полученные от индивидуумов. Такие образцы могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Примеры образцов тканей включают опухоли и их биопсию. В этом контексте настоящее изобретение может быть использовано для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, настоящее изобретение может быть использовано *ex vivo* для определения оптимального режима и/или дозировки при введении ингибитора интегрина $\alpha 4\beta 7$ для заданного показателя, типа клетки, индивидуума и других параметров. Информацию, полученную от такого использования, можно использовать для экспериментальных целей или в клинике для установления протоколов для лечения *in vivo*. Другие применения *ex vivo*, для которых может подходить настоящее изобретение, описаны ниже или будут понятны для специалистов в данной области техники. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или допустимой дозы у людей или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства могут быть исследованы с использованием общеизвестных для специалистов в данной области техники способов.

[0168] В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе соединения, например, соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) или (Iii) или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер или дейтерированный аналог можно применять для лечения субъектов, у которых имеется или подозревается наличие заболеваний, нарушений или состояний (также в совокупности называемых «показаниями»), которые отвечают или предположительно ответят на ингибирование активности интегрин $\alpha 4\beta 7$. В некоторых вариантах реализации, соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для ингибирования активности интегрин $\alpha 4\beta 7$. В некоторых вариантах реализации, соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для ингибирования избыточных или деструктивных иммунных реакций или роста или пролиферации клетки, например, раковой клетки, или для ингибирования иммуносупрессии.

[0169] В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе соединения, например, соединения формулы (J), (Ja), (Jb), (Jc), (Jd), (Je), или (Jf) или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер или дейтерированный аналог можно применять для лечения субъектов, у которых имеется

или подозреваются наличие заболеваний, нарушений или состояний (также в совокупности называемых «показаниями»), которые отвечают или предположительно ответят на ингибирование активности интегрина $\alpha 4\beta 7$. В некоторых вариантах реализации, соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для ингибирования активности интегрина $\alpha 4\beta 7$. В некоторых вариантах реализации, соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для ингибирования избыточных или деструктивных иммунных реакций или роста или пролиферации клетки, например, раковой клетки, или для ингибирования иммуносупрессии.

Способы

[0170] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем документе, подходящее для применения в качестве ингибитора интегрина $\alpha 4\beta 7$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания или состояния, включающий введение соединения, описанного в настоящем документе.

[0171] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0172] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0173] В настоящем изобретении предложено соединение, описанное в настоящем документе, для применения в терапии.

[0174] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем документе, для применения при получении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, описанного в настоящем документе.

[0175] В некоторых вариантах реализации предложено соединение, описанное в настоящем документе, подходящее для лечения заболевания или состояния у пациента, которое поддается лечению путем ингибирования интегрина $\alpha 4\beta 7$. Заболевания или состояния, которые можно лечить соединениями, описанными в настоящем документе, включают солидную опухоль, диабет, воспалительное заболевание, заболевание «трансплантат против хозяина», первичный склерозирующий холангит, ВИЧ, аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание кишечника (IBD), алкогольный гепатит, системную красную волчанку (СКВ) и волчаночный нефрит.

[0176] В некоторых вариантах реализации предложено соединение, описанное в настоящем документе, подходящее для лечения воспалительного заболевания или состояния у пациента, которое опосредовано, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$.

[0177] «Введение» относится к доставке одного или более терапевтических агентов пациенту. В некоторых вариантах реализации указанное введение представляет собой монотерапию, где соединение, описанное в настоящем документе, является единственным активным ингредиентом, вводимым пациенту, нуждающемуся в терапии. В другом варианте реализации изобретения введение представляет собой совместное введение таким образом, что два или более терапевтических агентов доставляются вместе в течение курса лечения. В некоторых вариантах реализации два или более терапевтических агентов могут быть совместно приготовлены в виде одной лекарственной формы или «комбинированной единицы дозирования», или составлены отдельно и впоследствии объединены в комбинированную единицу дозирования, как это обычно бывает для внутривенного введения или перорального введения в виде моно- или двухслойной таблетки или капсулы.

[0178] В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, в эффективном количестве, например, от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг на дозу указанного соединения. В некоторых вариантах реализации указанное эффективное количество составляет от примерно 0,1 мг до примерно 400 мг на дозу. В некоторых вариантах реализации указанное эффективное количество составляет от примерно 0,1 мг до примерно 300 мг на дозу. В некоторых вариантах реализации указанное эффективное количество составляет от примерно 0,1 мг до примерно 200 мг на дозу. В некоторых вариантах реализации указанное эффективное количество составляет от примерно 1 мг до примерно 100 мг на дозу. В других вариантах реализации указанное эффективное количество составляет примерно 1 мг, примерно 3 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 60 мг, примерно 80 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг или примерно 300 мг на дозу.

[0179] В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент вводят пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, в эффективном количестве каждого агента, независимо составляющем от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг на дозу соединения или состава на дозу на соединение. В некоторых вариантах реализации эффективное количество для комбинированного лечения соединением, описанным в настоящем

документе, и дополнительным соединением независимо составляет от примерно 0,1 мг до примерно 200 мг на соединение на дозу. В некоторых вариантах реализации эффективное количество для комбинированного лечения соединением, описанным в настоящем документе, и дополнительным соединением независимо составляет от примерно 1 мг до примерно 100 мг на соединение на дозу. В других вариантах реализации эффективное количество для комбинированного лечения соединением, описанным в настоящем документе, и дополнительным соединением составляет для каждого компонента примерно 1 мг, примерно 3 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 60 мг, примерно 80 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг или примерно 500 мг каждого из них на дозу.

[0180] В некоторых вариантах реализации дозу соединения, описанного в настоящем документе, и/или комбинацию дозы соединения, описанного в настоящем документе, и/или дозы дополнительного терапевтического агента вводят один раз в день, два раза в день или три раза в день. В еще одном варианте реализации дозу соединения, описанного в настоящем документе, и/или дозу дополнительного терапевтического агента вводят в виде нагрузочной дозы от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг на соединение в первый день и каждый день или в альтернативные дни, или еженедельно в течение до месяца с последующей регулярной схемой введения соединения, описанного в настоящем документе, и/или одного или более дополнительных терапевтических агентов или терапий. Поддерживающая доза может составлять от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг один раз в день, два раза в день, три раза в день или еженедельно для каждого компонента многокомпонентной схемы применения лекарственного средства. Квалифицированный специалист по уходу или лечащий врач осведомлен о том, какая схема дозирования лучше всего подходит конкретному пациенту или для конкретного имеющегося заболевания, и будет принимать соответствующие решения о схеме лечения для указанного пациента. Таким образом, в другом варианте реализации квалифицированный специалист по уходу может адаптировать схему дозирования соединения, описанного в настоящем документе, и/или дополнительного терапевтического агента (агентов), описанного в настоящем документе, к конкретным потребностям пациента. Таким образом, следует понимать, что количество дозы соединения, описанного в настоящем документе, и количество фактически введенной дозы дополнительного терапевтического агента, как правило, будет определяться врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние (состояния), подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактическое соединение (например, соль или свободное основание) и его относительную активность, возраст, массу тела и ответ отдельного пациента, тяжесть симптомов у пациента и тому подобное.

[0181] Совместное введение может также включать введение компонентных лекарственных средств, например, одного или более соединений, описанных в настоящем документе, и одного или более дополнительных (например, второго, третьего, четвертого или пятого) терапевтических агентов. Такая комбинация одного или более соединений, описанных в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов может быть введена одновременно или последовательно (один за другим) в течение разумного периода времени каждого введения (например, от примерно 1 минуты до 24 часов) в зависимости от фармакокинетических и/или фармакодинамических свойств каждого агента или комбинации. Совместное введение может также включать воздействие фиксированной комбинацией, в которой агенты схемы лечения могут комбинироваться в фиксированной дозе или комбинированной дозированной среде, например, твердой, жидкой или аэрозольной. В некоторых вариантах реализации может быть использован набор для введения лекарственного средства или компонентов лекарственного средства.

[0182] Таким образом, некоторые варианты реализации настоящего изобретения представляют собой способ лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, включающий введение терапевтически эффективных количеств составов одного или более соединений, описанных в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, в том числе, например, с помощью набора пациенту, нуждающемуся в этом. Следует понимать, что квалифицированный специалист по уходу будет вводить или направлять введение терапевтически эффективного количества любого соединения (соединений) или комбинаций соединений согласно настоящему изобретению.

[0183] «Внутривенное введение» представляет собой введение веществ непосредственно в вену или «внутривенно». По сравнению с другими путями введения, внутривенный (в/в) путь является более быстрым способом доставки жидкостей и лекарств по всему организму. Инфузионный насос может позволить точно контролировать скорость потока и общее количество доставленных лекарственных средств. Однако в тех случаях, когда изменение скорости потока не будет иметь серьезных последствий или если насосы недоступны, капельницу часто оставляют для протекания, просто помещая мешок над уровнем пациента и используя зажим для регулирования скорости. В качестве альтернативы можно использовать быстрый инфузор, если пациенту требуется высокая скорость потока, а устройство для внутривенного введения имеет достаточно большой диаметр, чтобы вместить его. Это либо надувная манжета, расположенная вокруг пакета с жидкостью для нагнетания жидкости в пациента, либо аналогичное электрическое устройство, которое также может нагревать вливаемую жидкость. Когда пациент нуждается в лекарственных средствах

только в определенное время, используется прерывистая инфузия, которая не требует дополнительной жидкости. Для этого могут применяться те же методы, что и для внутривенной капельницы (насос или гравитационная капельница), но после введения полной дозы лекарственного средства трубку отсоединяют от устройства для внутривенного доступа. Некоторые лекарственные средства также вводятся путем внутривенного введения или болюсного введения, что означает, что шприц подсоединяют к устройству для внутривенного введения, и лекарственное средство вводят напрямую (медленно, если это может вызвать раздражение вены или вызвать слишком быстрый эффект). После введения лекарственного средства в поток жидкости в трубке для внутривенного введения необходимо обеспечить его поступление от трубки к пациенту. Обычно это достигается за счет обеспечения нормального протекания потока жидкости и, таким образом, переноса лекарственного средства в кровотоки; однако, вторая инъекция жидкости иногда используется в качестве «промывки» после инъекции для более быстрого введения лекарственного средства в кровотоки. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, соединение (-я) или комбинацию соединений, описанных в настоящем документе, можно вводить путем в/в введения отдельно или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения пероральным или парентеральным путем.

[0184] «Пероральное введение» представляет собой способ введения, при котором вещество вводят через рот, и включает буккальное, сублабиальное и сублингвальное введение, а также энтеральное введение и введение через дыхательные пути, если только оно не осуществляется, например, через трубки, так что лекарственное средство не находится в прямом контакте с любой из слизистых оболочек полости рта. Типичная форма для перорального введения терапевтических агентов включает применение таблеток или капсул. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, соединение (-я) или комбинацию соединений, описанных в настоящем документе, можно вводить путем перорального введения отдельно или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения в/в или парентеральным путем.

Фармацевтические составы

[0185] Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить в фармацевтическом составе. Фармацевтические составы/композиции, предусмотренные настоящим изобретением, содержат, помимо носителя, соединение, описанное в настоящем документе, или комбинацию соединений, описанных в настоящем документе, необязательно в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

[0186] Фармацевтические составы/композиции, предусмотренные настоящим изобретением, также могут быть предназначены для введения путем инъекций и

включают водные растворы, масляные суспензии, эмульсии (с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом), а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и сходные фармацевтические носители. Водные растворы в физиологическом растворе также обычно используют для инъекций. Также могут быть использованы этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и подобные (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и/или с помощью поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено посредством включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и подобных.

[0187] Стерильные инъекционные растворы готовят путем включения соединения-компонента (соединений-компонентов) в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше или по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтром. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами приготовления являются методы вакуумной сушки и лиофилизации, которые позволяют получить порошок активного ингредиента (ингредиентов), а также любой дополнительный желаемый ингредиент из его ранее стерилизованного отфильтрованного раствора.

[0188] При изготовлении фармацевтических композиций, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе в комбинации с дополнительным агентом/терапией, подходящими для данной цели, или его фармацевтически приемлемую соль, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или заключают или смешивают с таким носителем, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. В случае, когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом (как описано выше), который действует в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в форме твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, не более 20% по массе активного соединения,

мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

[0189] Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы.

[0190] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, устойчивое или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники. В некоторых вариантах реализации используют составы с замедленным высвобождением. Системы доставки лекарственных средств с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы с полимерной матрицей, содержащей лекарственное средство.

[0191] В некоторых вариантах реализации композиции предпочтительно приготовлены в виде единичной лекарственной формы. Термин «единичные лекарственные формы» или «комбинированная единица дозирования» относится к физически дискретным единицам, которые подходят в качестве разовых доз для субъектов-людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заданное количество одного или более активных материалов (например, соединения, описанного в настоящем документе, необязательно в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, рассчитанным на получение желаемого эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом, например, в таблетке, капсуле, ампуле или флаконе для инъекций. Следует понимать, однако, что количество каждого фактически вводимого активного агента обычно определяет врач в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, конкретные вводимые соединения и их относительную активность, возраст, массу тела и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов у пациента и подобные.

[0192] Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент(ы) может быть смешан с фармацевтическим вспомогательным веществом с получением твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей

гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению. В случаях упоминания данных композиций до придания им лекарственной формы как гомогенных, подразумевается, что активный ингредиент(ы) может быть равномерно распределен по всей композиции, таким образом, чтобы композицию можно было легко разделить на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0193] Таблетки или пилюли, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, описанное в настоящем документе, необязательно в комбинации со вторым агентом, могут быть покрыты или иным образом составлены с получением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество длительного действия или для защиты от кислотных условий желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный и внешний дозированный элемент, причем последний находится в виде оболочки над первым. В некоторых вариантах реализации внутренний дозированный элемент может содержать соединение, описанное в настоящем документе, а внешний дозированный элемент может содержать второй или дополнительный терапевтический агент или наоборот. В качестве альтернативы, комбинированная единица дозирования может быть выполнена смежным образом, как в капсуле или таблетке, где одна часть или половина таблетки или капсулы заполнены составом соединения, описанным в настоящем документе, в то время как другая часть или половина таблетки или капсулы содержит дополнительный терапевтический агент.

[0194] Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, такие как ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы. Специалисту в данной области техники известны методики и материалы, используемые для получения дозировок составов, описанных в настоящем документе.

[0195] “Состав с замедленным высвобождением” или “состав с пролонгированным высвобождением” представляет собой состав, предназначенный для медленного высвобождения терапевтического агента в организм в течение длительного периода времени, тогда как “состав с немедленным высвобождением” представляет собой состав, предназначенный для быстрого высвобождения терапевтического агента в организм в течение сокращенного периода времени. В некоторых случаях состав с немедленным высвобождением может быть покрыт таким образом, что терапевтический агент высвобождается только после достижения желаемой мишени в организме (например, в желудке). Специалист в данной области техники способен разрабатывать составы с замедленным высвобождением описанных в настоящем документе соединений без излишних экспериментов. Таким образом, в некоторых вариантах реализации,

соединение (-я) или комбинацию соединений, описанных в настоящем документе, можно вводить при помощи составов с замедленным высвобождением отдельно или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения пероральным, в/в или парентеральным путем.

[0196] Лиофилизированный состав также может быть использован для введения соединения, описанного в настоящем документе, отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. Специалисту в данной области техники известно, как изготавливать и применять лиофилизированные составы лекарственных веществ, пригодных для лиофилизации.

[0197] Высушенный распылением состав также может быть использован для введения соединения, описанного в настоящем документе, отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. Специалисту в данной области техники известно, как изготавливать и применять высушенные распылением составы лекарственных веществ, пригодных для сушки распылением. Для получения соединения или комбинации соединений, описанных в настоящем документе, также могут быть использованы другие известные способы получения составов.

[0198] Соединения, раскрытые в настоящем документе, подходят для лечения заболеваний или состояний, опосредованных, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$. Неограничивающие примеры заболеваний или состояний, опосредованных, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, включают, без ограничения, акне, кислотно-индуцированное повреждение легких, болезнь Аддисона, гиперплазию надпочечников, недостаточность коры надпочечников, болезнь Стилла, развившуюся у взрослых, респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), возрастную дегенерацию желтого пятна, старение, алкогольный гепатит, алкогольную болезнь печени, аллергенно-индуцированную астму, аллергический бронхолегочный, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергии, аллергический энцефаломиелит, аллергический неврит, отторжение аллотрансплантата, алопецию, очаговую алопецию, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, амиотрофический боковой склероз, стенокардию, ангионевротический отек, ангиофиброму, ангидротическую эктодермальную дисплазию - ill, болезнь мембраны с антиген-антителиальным комплексом, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, афтозный стоматит, аппендицит, артрит, асцит, аспергиллез, астму, атеросклероз, атеросклеротические бляшки, атопический дерматит, атрофический тиреоидит, аутоиммунные заболевания, аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунная панцитопения, пароксизмальная ночная гемоглобинурия), аутоиммунные полиэндокринопатии, аутоиммунную тромбоцитопению (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, иммуноопосредованная

тромбоцитопения), аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутовоспалительные заболевания, боль в спине, бациллярную антрацитную инфекцию, болезнь Беше, воспаление, вызванное укусом пчел, синдром Бехчета, паралич Белла, бериллиоз, синдром Блау, боль в костях, бронхолит, буллезную пемфигоиду (БП), астму, ожоги, бурсит, сердечную гипертрофию, синдром пальцевого туннеля, болезнь Кастлемана, катаболические заболевания, катаракты, целиакию, аневризму сосудов головного мозга, воспаление, вызванное химическим раздражителем, хориоретинит, холестество, хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры (CANDLE-синдром), хроническую сердечную недостаточность, хроническую болезнь легких недоношенных, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический панкреатит, хронический простатит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, рубцовую алопецию, колит, комплексный регионарный болевой синдром, осложнения трансплантации органов, конъюнктивит, заболевание соединительной ткани, контактный дерматит, неоваскуляризацию роговичного трансплантата, язву роговицы, болезнь Крона, криопирин-связанные периодические синдромы, кожную красную волчанку (CLE), криптококкоз, кистозный фиброз, дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматит, эндотоксемию, дерматомиозит, диабетический макулярный отек, дивертикулит, экзему, энцефалит, эндометриоз, эндотоксемию, эозинофильные пневмонии, эпикондилит, буллезный эпидермоз, мультиформную эритему, эритробластемию, эзофагит, семейную полиамилоидную нейропатию, семейную холодовую крапивницу, семейную средиземноморскую лихорадку, задержку роста плода, фибромиалгию, фистелизирующую болезнь Крона, пищевые аллергии, гигантоклеточный артериит, глаукому, глиобластому, гломерулярную болезнь, клубочковый нефрит, гломерулонефрит, энтеропатию к растительному белку, подагру, подагрический артрит, болезнь трансплантат-против-хозяина (БТПХ), гранулематозный гепатит, болезнь желчных протоков, болезнь желчных протоков, болезнь желчных протоков, диффузный токсический зоб, повреждение пластинки роста, синдром Гийена - Барре, заболевания кишечника, выпадение волос, тиреоидит Хашимото, травму головы, головную боль, потерю слуха, заболевание сердца, гемангиому, гемолитическую анемию, гемофилическую артропатию, болезнь Шенлейн-Геноха, гепатит, наследственный периодический лихорадочный синдром, наследственные расстройства соединительной ткани, опоясывающий герпес и простой герпес, гнойный гидраденит (HS), замещение тазобедренного сустава, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, синдром гиалиновых мембран, гиперактивную воспалительную реакцию, гипераммонемия, гиперкальциемию, гиперхолестеринемию, гиперезинофильный синдром (ГЭС), гипериммуноглобулинемию D с рецидивирующей лихорадкой (HIDS), пневмонит гиперчувствительности,

образование гипертрофических костей, гипопластическую и другие анемии, гипопластическую анемию, ихтиоз, идиопатическую демиелинизирующую полинейропатию, идиопатическую воспалительную миопатию (дерматомиозит, полимиозит), идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноглобулиновые нефропатии, иммунокомплексный нефрит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), синдром недержания пигмента (IP, синдром Блоха-Сименса), инфекционный мононуклеоз, инфекционные заболевания, включая вирусные заболевания, такие как СПИД (ВИЧ-инфекция), гепатит А, В, С, D и E, герпес; воспаление, воспаление ЦНС, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, включая бронхит или хронические обструктивные заболевания легких, воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, включая нос и пазухи, такие как ринит или синусит, воспалительные заболевания дыхательных путей, воспалительное ишемическое событие, такое как инсульт или остановка сердца, воспалительное заболевание легких, воспалительную миопатию, такую как миокардит, воспалительное заболевание печени, воспалительную нейропатию, воспалительную боль, воспаление, вызванное укусом насекомых, интерстициальный цистит, интерстициальную болезнь легких, ирит, воспаление, вызванное раздражением, ишемию/реперфузию, замену суставов, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, кератит, повреждение почек, вызванное паразитарными инфекциями, отторжение почечного трансплантата, лептоспироз, дефицит адгезии лейкоцитов, склеротический лишай (LS), миастенический синдром Ламберта-Итона, синдром Леффлера, волчанку, волчаночный нефрит, болезнь Лайма, синдром Марфана (MFS), синдром активации тучных клеток, мастоцитоз, менингит, менингиому, мезотелиому, смешанную болезнь соединительной ткани, синдром Макла-Уэллса (крапивница, глухота, амилоидоз), мукозит, синдром множественного поражения органов, рассеянный склероз, мышечное истощение, мышечную дистрофию, тяжёлую миастению (MG), миелодиспластический синдром, миокардит, миозит, синусит носовых пазух, некротизирующий энтероколит, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), неоваскулярную глаукому, нефротический синдром, неврит, невропатологические заболевания, астму, вызванную не аллергенами, ожирение, аллергические заболевания глаз, неврит зрительного нерва, отторжение трансплантата органа, синдром Ослера-Вебера, остеоартрит, несовершенный остеогенез, остеонекроз, остеопороз, остеоартрит, отит, врожденную пахионию, болезнь Паджета, болезнь костей Паджета, панкреатит, болезнь Паркинсона, детскую ревматологию, воспаление органов таза, пузырчатку, вульгарную пузырчатку (PV), буллезный пемфигоид (BP), перикардит, периодическая лихорадка, пародонтит, перитонеальный эндометриоз, пернициозную анемию (болезнь Аддисона), коклюш, PFAPA (периодическая лихорадка,

афтозный фарингит и шейная аденопатия), фарингит и аденит (синдром PFAPA), воспаление, вызванное растительными раздражителями, пневмоцистную пневмонию, пневмонию, пневмонит, воспаление, вызванное ядовитым плющом / урушиольным маслом, полиартрит, полихондрию, поликистоз почек, ревматическую полимиалгию, гигантоклеточный артериит, полимиозит, резервуарный илеит, реперфузионное повреждение и отторжение трансплантата, первичный желчный цирроз, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), проктит, псориаз, вульгарный псориаз, псориатический артрит, псориатический эпидермис, психосоциальные стрессовые заболевания, заболевания легких, легочный фиброз, легочную гипертензию, гангренозную пиодермию, пиогенную гранулему, ретролентальную фиброплазию, пиогенный стерильный артрит, синдром Рейно, синдром Рейно, синдром Рейтера, реактивный артрит, заболевание почек, отторжение почечного трансплантата, реперфузионное повреждение, респираторный дистресс-синдром, заболевание сетчатки, ретролентальную фиброплазию, синдром Рейно, ревматический кардит, ревматические заболевания, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, ринит, ринит псориаз, розацеа, саркоидоз, синдром Шницлера, склерит, склероз, склеродермию, сколиоз, себорею, сепсис, септический шок, сильную боль, синдром Сезари, серповидно-клеточную анемию, болезнь, вызванная двуокисью кремния (силикоз), синдром Шегрена, кожные заболевания, раздражение кожи, кожную сыпь, сенсбилизацию кожи (контактный дерматит или аллергический контактный дерматит), апноэ во сне, повреждение спинного мозга, стеноз позвоночника, спондилоартропатию, спортивные травмы, вывихи и растяжения, синдром Стивенса-Джонсона (SJS), инсульт, субарахноидальное кровоотечение, солнечные ожоги, синовиальное воспаление, синдром системного воспалительного ответа(SIRS), системную красную волчанку, системный мастоцитоз (SMCD), системный васкулит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, височный артериит, тендинит, тенозиновит, тромбоцитопению, тиреоидит, тиреоидит, трансплантацию тканей, токсоплазмоз, трахому, отторжение трансплантации, травматическое повреждение головного мозга, туберкулез, тубулоинтерстициальный нефрит, периодический синдром (TRAPS), ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО), диабет 1 типа, диабет 2 типа, осложнения от диабета 1 или 2 типа, язвенный колит, крапивницу, миому матки, увеит, увеоретинит, сосудистый рестеноз, васкулит, васкулит (NHLBI), витилиго, гранулематоз Вегенера и болезнь Виппеля.

[0199] Согласно дополнительным вариантам реализации предложены способы облегчения симптома заболевания или нарушения, опосредованного, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$. Согласно некоторым вариантам реализации указанные способы включают идентификацию млекопитающего, имеющего симптом заболевания

или нарушения, опосредованного, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, и предоставление указанному млекопитающему количества соединения, описанного в настоящем документе, эффективного для улучшения (то есть уменьшения тяжести) симптома.

[0200] Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, представляет собой воспалительное заболевание или вызванный ЛПС эндотоксиновый шок. Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание. Согласно конкретным вариантам реализации указанное заболевание или состояние выбрано из системной красной волчанки (SLE), миестении гравис, ревматоидного артрита (RA), острого диссеминированного энцефаломиелита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рассеянного склероза (PC), воспалительного заболевания кишечника (IBD), сепсиса, псориаза, синдрома Шегрена, аутоиммунной гемолитической анемии, астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), анкилозирующего спондилоартрита, реактивного артрита, односуставного артрита, остеоартрита, подагрического артрита, ювенильного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, ювенильного ревматоидного артрита, подагрического артрита или псориазического артрита. Согласно другим вариантам реализации указанное заболевание представляет собой воспаление. Согласно другим вариантам реализации указанное заболевание представляет собой чрезмерные или разрушительные иммунные реакции, такие как астма, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и волчанка.

[0201] Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD). Используемый в настоящем документе термин «воспалительное заболевание кишечника» или «IBD» является общим термином, описывающим воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, наиболее распространенными формами которого являются язвенный колит и болезнь Крона. Другие формы IBD, которые можно лечить описанными в настоящем документе соединениями, композициями и способами, включают диверсионный колит, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая коллагеновый колит и лимфоцитарный колит), атипичный колит, псевдосемембранный колит, молниеносный колит, аутичный энтероколит, неопределенный колит, болезнь Бехчета, гастродуоденальную болезнь Крона, тошноту, илеит, илеоколит, болезнь Крона (гранулематозный колит), синдром раздраженной толстой кишки, мукозит, энтерит, индуцированный радиацией, синдром короткой кишки, целиакию, язвы желудка, дивертикулит, резервуарный илеит, проктит и хроническую диарею.

[0202] Лечение или профилактика IBD также включает улучшение или уменьшение одного или нескольких симптомов IBD. Используемый в настоящем документе термин «симптомы IBD» относится к обнаруженным симптомам, таким как боль в животе, диарея, ректальное кровотечение, потеря веса, лихорадка, потеря аппетита и другие более серьезные осложнения, такие как обезвоживание, анемия и истощение. Ряд таких симптомов можно проанализировать количественно (например, потерю веса, лихорадку, анемию и т. д.). Некоторые симптомы легко определяются из анализа крови (например, анемия) или теста, который обнаруживает присутствие крови (например, ректальное кровотечение). Термин «где указанные симптомы уменьшены» относится к качественному или количественному уменьшению обнаруживаемых симптомов, включая, но не ограничиваясь ими, обнаруживаемое воздействие на скорость восстановления после болезни (например, скорость увеличения веса). Диагноз обычно определяют путем эндоскопического наблюдения слизистой оболочки и патологического исследования эндоскопических образцов биопсии.

[0203] Течение IBD варьируется и часто связано с периодами прерывистой ремиссии и обострения заболевания. Были описаны различные методы для характеристики активности заболевания и тяжести IBD, а также ответ на лечение у пациентов с IBD. Лечение в соответствии с настоящими способами обычно применимо к субъекту, имеющему IBD любого уровня или степени активности заболевания.

[0204] Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание или состояние, которое лечат введением описанного в настоящем документе соединения и композиции, включают острую подагру и анкилозирующий спондилоартрит, аллергические нарушения, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (БАС), боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, атеросклероз, бактериальные инфекции, боль от рака кости и боль из-за эндометриоза, меланому, устойчивую к BRAF, глиому головного мозга или аденомы гипофиза, ожоги, бурсит, рак анальной области, рак эндокринной системы, рак почки или мочеочника (например, почечно-клеточную карциному и карциному почечной лоханки), рак пениса, рак тонкого кишечника, рак щитовидной железы, рак мочеиспускательного канала, раковые заболевания крови, такие как острый миелоидный лейкоз, раковые заболевания языка, карциному шейки матки, карциному эндометрия, карциному фаллопиевых труб, карциному почечной лоханки, карциному влагалища или карциному вульвы, хронический миелоидный лейкоз, хронический или острый лейкоз, хроническую боль, классический синдром Барттера, простудный конъюнктивит, ишемическую болезнь сердца, кожную или внутриглазную меланому, дерматит, дисменорею, экзему, эндометриоз, семейный аденоматозный полипоз, фибромиалгию, грибковые инфекции, подагру, гинекологические опухоли, саркому матки, карциному фаллопиевых труб, головную боль,

гемофильную артропатию, болезнь Паркинсона, СПИД, опоясывающий герпес, болезнь Ходжкина, синдром Хантингтона, синдром гиперпростагландина E, грипп, ирит, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, ювенильный ревматоидный артрит, боль в пояснице и шее, лимфоцитарные лимфомы, миофасциальные нарушения, миозит, невралгию, нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, нейровоспалительные заболевания, невропатическую боль, карциному вульвы, болезнь Паркинсона, детскую опухоль, легочный фиброз, ректальный рак, ринит, саркоидоз, саркому мягких тканей, склерит, рак кожи, солидные опухоли у детей, опухоли оси позвоночника, вывихи и растяжения, рак желудка, инсульт, подострые и хронические синдромы скелетно-мышечной боли, такие как бурсит, хирургические или стоматологические процедуры, симптомы, связанные с гриппом или другими вирусными инфекциями, синовит, зубную боль, язвы, рак матки, саркомы матки, увеит, васкулит, вирусные инфекции, вирусные инфекции (например, грипп) и заживление ран.

[0205] Критерии, подходящие для оценки активности заболевания у пациентов с язвенным колитом, можно найти, например, в Truelove с соавт. (1955) Br Med J 2:1041-1048.) Используя указанные критерии, активность заболевания можно охарактеризовать у субъекта, имеющего IBD, как умеренную активность заболевания или тяжелую активность заболевания. Субъекты, которые не соответствуют всем критериям тяжелой активности заболевания, и которые превышают критерии умеренной активности заболевания, классифицируются как имеющие среднюю активность заболевания.

[0206] Описанные в настоящем документе способы лечения также можно применять в любой момент течения заболевания. Согласно некоторым вариантам реализации указанные способы применяют к субъекту, имеющему IBD, в ходе периода ремиссии (то есть неактивного заболевания). В таких вариантах реализации настоящие способы обеспечивают преимущество, продлевая период времени ремиссии (например, продлевая период неактивного заболевания) или предотвращая, уменьшая или задерживая начало активного заболевания. Согласно другим вариантам реализации способы могут быть применены к субъекту, имеющему IBD, в течение периода активного заболевания. Такие способы обеспечивают преимущество путем сокращения продолжительности периода активного заболевания, уменьшения или улучшения одного или нескольких симптомов IBD, или лечения IBD.

[0207] Были описаны меры для определения эффективности лечения IBD в клинической практике и они включают, например, следующие: контроль симптомов; закрытие свища; необходимую степень кортикостероидной терапии; и улучшение качества жизни. Качество жизни, связанное со здоровьем (health-related quality of life,

HRQL), можно оценить с помощью вопросника для больных воспалительным заболеванием кишечника (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ), который широко используется в клинической практике для оценки качества жизни у субъекта с IBD. (См. Guyatt с соавт. (1989) *Gastroenterology* 96:804-810.) Согласно некоторым вариантам указанное реализации заболевание или состояние представляет собой иммуноопосредованное повреждение, заболевание или состояние печени.

[0208] В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, представляет собой алкогольный гепатит. Алкогольный гепатит представляет собой клинический синдром, характеризующийся желтухой и печеночной недостаточностью, который развивается у пациентов с хроническим и активным злоупотреблением алкоголем. (См. Akriviadis E. с соавт., *Ann Gastroenterol.* апрель-июнь 2016 г.; 29(2): 236–237). Алкогольный гепатит может вызывать цирроз и фиброз клеток печени. Глюкокортикоиды (например, преднизолон) и ингибиторы фосфодиэстеразы (например, пентоксифиллин) могут быть использованы для лечения алкогольного гепатита. Соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть использованы в качестве применяемых самостоятельно способов лечения или в комбинации с существующими способами лечения алкогольного гепатита.

[0209] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0210] В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, представляет собой системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, волчаночные или другие аутоиммунные нарушения или симптом СКВ. Симптомы системной красной волчанки включают боль в суставах, отек суставов, артрит, усталость, выпадение волос, язвы во рту, отеки лимфатических узлов, чувствительность к солнечному свету, кожную сыпь, головные боли, онемение, покалывание, судороги, проблемы со зрением, изменения личности, боль в животе, тошноту, рвоту, аномальные сердечные ритмы, кровохарканье и затрудненное дыхание, неоднородный цвет кожи и феномен Рейно.

Комбинированная терапия

[0211] Также предложены способы лечения, в которых пациенту вводят соединение, описанное в настоящем документе, в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами или терапией.

[0212] Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения заболеваний или состояний, опосредованных, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$ и/или заболеваниями или симптомами, которые сопутствуют или усугубляются или инициируются заболеваниями или состояниями, опосредованными, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, например, аллергическим расстройством и/или аутоиммунным и/или воспалительным заболеванием, и/или острой воспалительной реакцией, включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, необязательно в комбинации с дополнительным агентом (например, вторым, третьим, четвертым или пятым активным агентом), который может быть полезен для лечения заболеваний или состояний, опосредованных, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$, аллергического расстройства и/или аутоиммунного и/или воспалительного заболевания, и/или острой воспалительной реакции, возникающей или сопутствующей заболеваниям или состояниям, опосредованным, по меньшей мере частично, интегрином $\alpha 4\beta 7$. Лечение вторым, третьим, четвертым или пятым активным агентом может проводиться до, одновременно или после лечения соединением, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, объединяют с другим активным агентом в одной лекарственной форме. Подходящие терапевтические средства, которые могут быть использованы в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, терапевтические агенты, предложенные в настоящем документе, или комбинацию, содержащую по меньшей мере один терапевтический агент, предложенный в настоящем документе.

[0213] В настоящем документе предложены способы лечения, в которых соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с агентом для лечения воспалительного заболевания или состояния. Примеры агентов для лечения воспалительного заболевания или состояния, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают модуляторы альфа-фетопротейна; антагонист аденозинового рецептора А3; лиганды адренемедуллина; ингибиторы гена АКТ1; антибиотики; противогрибковые препараты; ингибиторы ASK1; ингибиторы АТФазы; антагонисты бета-адренорецепторов; ингибиторы ВТК; ингибиторы кальциневрина; модуляторы углеводного метаболизма; ингибиторы

катепсина S; антагонисты хемокинов CCR9; модуляторы CD233; модуляторы CD29; антагонисты CD3; ингибиторы лиганда CD40; антагонисты рецептора лиганда CD40; ингибиторы лиганда CXС хемокинов; ингибиторы гена CHST15; коллагеновые модуляторы; антагонисты CSF-1; модуляторы хемокинов CX3CR1; эубиотики; ингибиторы эотаксина лиганда; агонисты простаноидных рецепторов EP4; модуляторы F10 АТФ-синтазы; агонисты или модуляторы фарнезоидных рецепторов X (FXR и NHR14); трансплантацию фекальной микробиоты (FMT); ингибиторы фракталинового лиганда; антагонисты рецептора 2 свободных жирных кислот; ингибиторы транскрипционного фактора GATA 3; агонисты глюкагоноподобного пептида 2; глюкокортикоидные агонисты; модуляторы глюкокортикоидного рецептора; агонисты рецептора гуанилатциклазы; ингибиторы HIF пролилгидроксилазы; ингибиторы гистондеацетилазы; модуляторы антигена HLA класса II; стимулятор фактора-1, индуцируемого гипоксией; ингибиторы гена ICAM1; антагонисты бета-лиганда IL-1; антагонисты IL-12; антагонисты IL-13; антагонисты IL-18; агонисты IL-22; антагонисты IL-23; ингибиторы IL-23A; антагонисты IL-6; антагонисты рецептора IL-7; антагонисты рецептора IL-8; антагонисты интегрин альфа-4/бета-1; антагонисты интегрин альфа-4/бета-7; антагонисты интегрин; ингибиторы лиганда интерлейкина; антагонисты рецепторов интерлейкина 17A; лиганды интерлейкина-1-бета; ингибиторы интерлейкин-1-подобных рецепторов 2; модуляторы рецепторов IL-6; ингибиторы тирозинкиназы JAK; ингибиторы тирозинкиназы Jak1; ингибиторы тирозинкиназы Jak3; стимуляторы лактоферрина; модуляторы LanC-подобного белка 2; ингибиторы эластата лейкоцитов; ингибиторы лейкоцитарной протеиназы 3; ингибиторы MAdCAM; антагонист меланин-концентрирующего гормона (MCH-1); агонисты меланокортина; ингибиторы металлопротеазы 9; терапевтические средства, нацеленные на микробиом; агонисты рецептора C натрийуретического пептида; лиганды нейрегулина-4; ингибиторы NLRP3; антагонисты NKG2 D, активирующие NK-рецептор; ингибиторы ядерного фактора каппа В; антагонисты опиоидных рецепторов; ингибиторы лиганда OX40; ингибиторы оксидоредуктазы; ингибиторы пуриноцепторов P2X7; ингибиторы PDE 4; ингибиторы гомолога 1 Пеллино; агонисты альфа/дельта-PPAR; агонисты гамма-PPAR; ингибиторы белка fimH; ингибиторы лиганда-1 Р-селективного гликопротеина; ингибиторы рецепторов Ret-тирозинкиназы; ингибиторы киназы RIP-1; ингибиторы киназы RIP-2; ингибиторы РНК-полимеразы; стимуляторы сфингозин-1-фосфатной фосфатазы 1; агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-5; антагонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; ингибиторы антигена-1 стволовых клеток; модуляторы супероксиддисмутазы; ингибиторы SYK; тканевый ингибитор трансклутаминазы; антагонисты TLR-3; антагонисты TLR-4; ингибиторы Toll-подобного рецептора 8 (TLR8); агонисты TLR-9;

ингибиторы альфа-лиганда ФНО; ингибиторы лиганда ФНО; модуляторы альфа-лиганда ФНО; антагонисты ФНО; ингибиторы TPL-2; модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15; ингибиторы тирозинкиназы Тук2; антагонисты рецептора IL-1 типа I; ванилоидные агонисты VR1; и ингибиторы зонулина и их комбинации.

- [0214] Антагонисты рецептора аденозина А3 включают PBF-677.
- [0215] Лиганды адреномедуллина включают адреномедуллин.
- [0216] Антибиотики включают ципрофлоксацин, кларитромицин, метронидазол, ванкомицин, рифамицин, рифаксимин и тосуфлоксацин.
- [0217] Ингибиторы ASK1 включают GS-4997.
- [0218] Модуляторы альфа-фетопропротеина включают АСТ-101.
- [0219] Ингибиторы анти-CD28 включают JNJ-3133 и абатацепт.
- [0220] Антагонисты бета-адренорецепторов включают NM-001.
- [0221] Ингибиторы ВТК включают GS-4059.
- [0222] Ингибиторы кальциневрина: включают такролимус и циклоспорин.
- [0223] Модуляторы углеводного метаболизма включают ASD-003.
- [0224] Ингибиторы катепсина S включают VBY-129.
- [0225] Антагонисты хемокинов CCR9 включают CCX-507.
- [0226] Модуляторы CD233 включают GSK-2831781.
- [0227] Модуляторы CD29 включают PF-06687234.
- [0228] Антагонисты CD3 включают NI-0401.
- [0229] Антагонисты CD4 включают IT-1208.
- [0230] Ингибиторы лиганда CD40 включают SAR-441344 и летилизумаб.
- [0231] Ингибиторы гена CD40 включают NJA-730.
- [0232] Антагонисты рецептора лиганда CD40 включают FFP-104, BI-655064.
- [0233] Белок шаперонин-связывающего иммуноглобулина включает IRL-201805.
- [0234] Ингибиторы лиганда хемокина CXС включают LY-3041658.
- [0235] Ингибиторы гена CHST15 включают STNM-01.
- [0236] Коллагеновые модуляторы включают ECCS-50 (DCCT-10).
- [0237] Ингибиторы COT-протеинкиназы включают GS-4875.

- [0238] Антагонисты CSF-1 включают JNJ-40346527 (PRV-6527) и SNDX-6352.
- [0239] Модуляторы хемокинов CX3CR1 включают E-6130.
- [0240] Экобиотики включают SER-287.
- [0241] Ингибиторы лиганда зотаксина включают бертилимуаб.
- [0242] Агонисты простаноидных рецепторов EP4 включают KAG-308.
- [0243] Модуляторы АТФ-синтазы F1F0 включают LYC-30937 EC.
- [0244] Ингибиторы фракталкинового лиганда включают кетмолимаб (E-6011).
- [0245] Антагонисты рецептора 2 свободных жирных кислот включают GLPG-0974.
- [0246] Ингибиторы фактора транскрипции GATA 3 включают SB-012.
- [0247] Агонисты глюкагоноподобного пептида 2 включают тедуглутид и апраглутид.
- [0248] Агонисты глюкокортикоидных рецепторов включают будесонид, дипропионат беклометазона и дексаметазон фосфат натрия.
- [0249] Модуляторы глюкокортикоидных рецепторов/ингибиторы лиганда ФНО включают ABBV-3373.
- [0250] Агонисты рецептора гуанилатциклазы включают долканатид.
- [0251] Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF включают DS-1093 и АКВ-4924.
- [0252] Ингибиторы пролилгидроксилазы-2 HIF/стимуляторы фактора-1, индуцируемого гипоксией, включают GB-004.
- [0253] Ингибиторы гистондеацетилазы включают гивиностат.
- [0254] Ингибиторы гистондеацетилазы-6 включают СКD-506.
- [0255] Модуляторы антигена HLA класса II включают модуляторы белка HLA класса II.
- [0256] Ингибиторы гена ICAM1 включают аликафорсен.
- [0257] Антагонисты IL-12 включают устекинумаб (IL12/IL23).
- [0258] Антагонисты IL-13 включают тралокинумаб.
- [0259] Антагонисты IL-18 включают GSK-1070806.
- [0260] Антагонисты IL-22 включают RG-7880.
- [0261] Антагонисты IL-23 включают тилдракизумаб, ризанкизумаб (BI-655066), мирикизумаб (LY-3074828), бразикумаб (AMG-139) и PTG-200.
- [0262] Ингибиторы IL-23A включают гуселькумаб.

- [0263] Антагонисты IL-6 включают олокизумаб.
- [0264] Антагонисты рецептора IL-7 включают OSE-127.
- [0265] Антагонисты рецептора IL-8 включают клотримазол.
- [0266] Антагонисты интегрина альфа-4/бета-1 включают натализумаб.
- [0267] Антагонисты интегрина альфа-4/бета-7 включают этролизумаб (a4b7/aEb7), ведолизумаб, каротегаст метил, TRK-170 (a4b7/a4b1), PN-10943 и PTG-100.
- [0268] Антагонисты интегрина включают E-6007.
- [0269] Ингибиторы лиганда интерлейкина включают бимекизумаб (IL-17A/IL-17F).
- [0270] Антагонисты рецептора интерлейкина 17A включают бродалумаб.
- [0271] Бета-лиганды интерлейкина-1 включают K(D)PT.
- [0272] Ингибиторы интерлейкин-1-подобного рецептора 2 включают BI-655130.
- [0273] Модуляторы рецептора IL-6 включают оламкицепт.
- [0274] Ингибиторы тирозинкиназы JAK включают тофацитиниб (1/3), пефицитиниб (1/3), TD-3504, TD-1473. Ингибиторы тирозинкиназы Jak1 включают соединение, описанное в документе WO2008/109943. Примеры других ингибиторов JAK включают, но не ограничиваются ими, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110, лестауртиниб, момелотиниб (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пефицитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тазоцитиниб), XL019, упадацитиниб (ABT-494), филготиниб, GLPG-0555, SHR-0302 и брепоцитиниб (PF-06700841) (JAK1/Тук2).
- [0275] Ингибиторы тирозинкиназы Jak3 включают PF-06651600.
- [0276] Стимуляторы лактоферрина включают рекомбинантный лактоферрин человека (VEN-100).
- [0277] LanC-подобные модуляторы белка 2 включают BT-11.
- [0278] Ингибиторы лейкоцитарной эластазы/ингибиторы лейкоцитарной протеиназы-3 включают типрелестат.
- [0279] Ингибиторы MAdCAM включают SHP-647 (PF-547659).
- [0280] Антагонисты меланин-концентрирующего гормона (MCH-1) включают CSTI-100.
- [0281] Агонисты рецептора MC1 меланокортина включают ASP-3291 и PL-8177.
- [0282] Ингибиторы металлопротеазы-9 включают GS-5745.

- [0283] Модуляторы микробиома включают ABI-M201.
- [0284] Агонисты натрийуретического пептидного рецептора С включают плеканатид.
- [0285] Лиганды нейрогулина-4 включают NRG-4.
- [0286] Антагонисты NK-рецептора, активирующие NKG2 D, включают JNJ-4500.
- [0287] Ингибиторы NLPR3 включают дапансурил, BMS-986299, SB-414, MCC-950, IFM-514, JT-194, PELA-167 и NBC-6.
- [0288] Агонисты или модуляторы фарнезоидного X-рецептора (FXR и NR1H4) включают AGN-242266, цилофексор трометамин (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, нидуфексор (LMB-763), обетихолевую кислоту, TERN-101 и тропифексор.
- [0289] Ингибиторы ядерного фактора каппа В включают Тетаникс.
- [0290] Антагонисты опиоидных рецепторов включают налтрексон и IRT-103.
- [0291] Ингибиторы лиганда OX40 включают KHK-4083.
- [0292] Ингибиторы оксидоредуктазы включают олсалазин.
- [0293] Ингибиторы гомолога 1 Пеллино включают BBT-401.
- [0294] Пуриноцепторные модуляторы P2X7 включают SGM-1019.
- [0295] Ингибиторы PDE 4 включают апремиласт.
- [0296] Агонисты альфа-/дельта-PPAR включают элафбранор (GFT-1007).
- [0297] Агонисты гамма-PPAR включают GED-0507-34-Levo.
- [0298] Ингибиторы белка fimH включают сибофимлок (EB-8018).
- [0299] Ингибиторы гликопротеинового лиганда-1 Р-селектина включают SEL-K2, AbGn-168H и нейхулизумаб.
- [0300] Ингибиторы рецептора Ret-тирозинкиназы включают GSK-3179106.
- [0301] Ингибиторы тирозинкиназы RIP-1 включают GSK-2982772.
- [0302] Ингибиторы тирозинкиназы RIP-2 включают GSK-2983559.
- [0303] Стимуляторы фосфатной фосфатазы 1 сфингозина 1 включают этразимод.
- [0304] Агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1 включают озанимод, мокравимод (KRP-203) и BMS-986166.
- [0305] Агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1/агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-5 включают озанимод.

- [0306] Антагонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1 включают амиселимод (MT-1303).
- [0307] Модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1 включают OPL-002.
- [0308] Ингибиторы антигена-1 стволовых клеток включают Ampion (DMI-9523).
- [0309] Модуляторы супероксиддисмутазы включают мидизмазу.
- [0310] Ингибиторы Syk включают GS-9876.
- [0311] Ингибитор тканевой трансглутаминазы включает зампилимаб.
- [0312] Антагонисты TLR-3 включают PRV-300.
- [0313] Антагонисты TLR-4 включают JKB-122.
- [0314] Ингибиторы Toll-подобного рецептора 8 (TLR8) включают E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолиמוד, резиквимод, VTX-1463 и VTX-763.
- [0315] Агонисты TLR-9 включают кобитолиמוד, IMO-2055, IMO-2125, лефитолиמוד, литенимод, MGN-1601 и PUL-042.
- [0316] Ингибиторы альфа-лиганда ФНО включают адалимумаб, цертолизумаб пегол, инфликсимаб, голимумаб, DLX-105, Debio-0512, HMPL-004, CYT-020-TNFQb, Немай-007 и V-565.
- [0317] Антагонисты ФНО включают AVX-470, тулинерцепт и этанерцепт.
- [0318] Ингибиторы TPL-2 включают GS-4875.
- [0319] Модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14 включают AEVI-002.
- [0320] Ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15 включают PF-06480605.
- [0321] Ингибиторы тирозинкиназы Tyc2 включают PF-06826647 и BMS-986165.
- [0322] Антагонист рецептора TrkA включает SNA-125.
- [0323] Антагонисты рецептора IL-1 типа I включают анакинру.
- [0324] Ингибиторы зонулина включают ацетат ларазотида.
- [0325] В настоящем документе предложены способы лечения, в которых соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с противовоспалительным агентом. Противовоспалительные агенты включают, но не ограничиваются ими, НПВС, неспецифические и СОХ-2-специфичные ингибиторы фермента циклооксигеназы, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО), иммунодепрессанты и метотрексат.

[0326] Примеры НПВС включают, но не ограничиваются ими, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен натрия, диклофенак, комбинации диклофенака натрия и мизопростола, сулиндак, оксапрозин, дифлунисал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенпрофен кальция, кетопрофен, набуметон натрия, сульфасалазин, толметин натрия и гидроксихлорохин. Примеры НПВС также включают специфические ингибиторы COX-2 (т.е. соединение, которое ингибирует COX-2 с IC_{50} , который по меньшей мере в 50 раз ниже IC_{50} для COX-1), такие как целекоксиб, вальдекоксиб, люмиракоксиб, эторикоксиб и/или рофекоксиб.

[0327] В дополнительном варианте реализации противовоспалительный агент представляет собой салицилат. Салицилаты включают, но не ограничиваются ими, ацетилсалициловую кислоту или аспирин, салицилат натрия и салицилаты холина и магния.

[0328] Противовоспалительный агент также может представлять собой кортикостероид. Например, кортикостероид может быть выбран из кортизона, дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона, преднизолона фосфата натрия и преднизона.

[0329] В некоторых вариантах реализации противовоспалительный терапевтический агент представляет собой соединение золота, такое как ауриотиомалат натрия или ауранофин.

[0330] В некоторых вариантах реализации противовоспалительный агент представляет собой ингибитор метаболизма, такой как ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат, или ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как лефлуномид.

[0331] В некоторых вариантах реализации противовоспалительное соединение представляет собой моноклональное антитело к C5 (такое как экулизумаб или пекселизумаб), антагонист ФНО, такой как энтанерцепт, или инфликсимаб, который представляет собой моноклональное антитело к ФНО-альфа.

[0332] В настоящем документе предложены способы лечения, в которых соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с иммунодепрессантом. В некоторых вариантах реализации иммунодепрессант представляет собой метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, такролимус, азатиоприн или микофенолат мофетил.

[0333] В настоящем документе предложены способы лечения, в которых соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с классом агента для лечения IBD. Примеры классов агентов для лечения IBD, которые могут быть использованы в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, включают ингибиторы

ASK1, антагонисты бета-адренорецепторов, ингибиторы ВТК, ингибиторы бета-глюкуронидазы, модуляторы брадикининовых рецепторов, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы кальциевых каналов, ингибиторы катепсина S, антагонисты хемокина CCR3, антагонисты рецептора лиганда CD40, ингибиторы лиганда хемокина CXС, ингибиторы гена CHST15, коллагеновые модуляторы, антагонисты CSF-1, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы цитохрома P450 3A4, ингибиторы эотаксинового лиганда, агонисты простаноидного рецептора EP4, агонисты рецептора эритропозтина, ингибиторы фракталкинового лиганда, антагонисты рецептора 2 свободных жирных кислот, ингибиторы фактора транскрипции GATA 3, агонисты глюкагоноподобного пептида 2, агонисты глюкокортикоидов, агонисты рецепторов гуанилатциклазы, ингибиторы гистондеацетилазы, модуляторы антигена HLA класса II, антагонисты IL-12, антагонисты IL-13, антагонисты IL-23, антагонисты IL-6, модуляторы рецептора IL-6, модуляторы рецептора интерлейкина-7, антагонисты IL-7, антагонисты IL-8, антагонисты интегрин альфа-4/бета-1, антагонисты интегрин альфа-4/бета-7, антагонисты интегрин альфа-E, антагонисты интегрин, антагонисты интегрин бета-7, ингибиторы лиганда интерлейкина, лиганд интерлейкина-2, антагонисты рецептора интерлейкина-17A, бета-лиганды интерлейкина-1, модуляторы бета-лиганда интерлейкина-1, ингибиторы IRAK4, ингибиторы тирозинкиназы JAK, ингибиторы тирозинкиназы Jak1, ингибиторы тирозинкиназы Jak3, модуляторы LanC-подобного белка 2, модуляторы липоксигеназы, ингибиторы MAdCAM, ингибиторы матричной металлопротеазы, агонисты меланокортина, ингибиторы металлопротеазы-9, агонисты натрийуретического пептидного рецептора C, лиганды нейрегулина-4, антагонисты активирующих NK рецепторов NKG2 D, антагонисты опиоидных рецепторов, антагонисты опиоидных рецепторов дельта, ингибиторы оксидоредуктазы, агонисты пуриноцепторов P2X7, ингибиторы PDE 4, пептидные модуляторы, стимулирующие фагоцитоз, ингибиторы калиевых каналов, агонисты альфа-PPAR, агонисты дельта-PPAR, агонисты гамма-PPAR, ингибиторы белка fimH, ингибиторы P-селективного гликопротеинового лиганда-1, ингибиторы РНК-полимеразы, стимуляторы сфингозин-1-фосфатной фосфатазы 1, модуляторы сфингозин-1-фосфатной фосфатазы, агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, антагонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-5, ингибиторы гена STAT3, ингибиторы антигена-1 стволовых клеток, модуляторы супероксиддисмутазы, стимуляторы супероксиддисмутазы, ингибиторы SYK, ингибиторы бета-1 лиганда TGF, агонисты тимулина, антагонисты TLR, агонисты TLR, ингибиторы альфа-лиганда ФНО, антагонисты ФНО, модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14, модуляторы рецептора ФНО II типа, ингибиторы Trp 2 и ингибиторы зонулина.

[0334] В настоящем документе предложены способы лечения, в которых соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с агентом для лечения IBD. Примеры агентов для лечения IBD, которые могут быть использованы в комбинации с описанным в настоящем документе соединением или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, таутомером или дейтерированным аналогом, включают агенты, предложенные в настоящем документе для лечения воспалительного заболевания или состояния, и ABX-464, адалимумаб; аликафорсен, ALLO-ASC-CD, AMG-966, анакинра, апремиласт; Алекель; AMG-139; амиселимод, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, балсалазид; дипропионат беклометазона; BI-655130, BMS-986184; будесонид; CEQ-508; цертолизумаб; ChAdOx2-HAV, дексаметазонфосфат натрия, DNVX-078, этанерцепт; цибинетид; Clostridium butyricum; ETX-201, голимумаб; GS-4997, GS-9876, GS-4875, GS-4059, инфликсимаб; мезалазин, HLD-400, LYC-30937; ECNIS-JIO1-2.5x, JRJR43-6500, JN447, налтрексон; натализумаб; нейхулизумаб, олсалазин; PH-46-A, пропионил-L-карнитин; PTG-100; реместемцелл-L; такролимус; тедуглютид; тофацитиниб; ASP-1002; устекинумаб; ведолизумаб; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; тетаникс; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-аннексин V-128; бертилимуаb; DLX-105; долканатид; FFP-104; филготиниб; форалумаб; GED-0507-34-Levo; гивиностат; GLPG-0974; иберогаст; JNJ-40346527; K(D) PT; KAG-308; КНК-4083; KRP-203; ларазотидацетат; LY-3074828, мидисмаза; олокизумаб; OvaSave; P-28-GST; PF-547659; преднизолон; QBECO; RBX-2660, RG-7835; JKB-122; SB-012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; зукапсаин; ABT-494; Ампион; BI-655066; каротегастметил; кобитолимоd; элафбранор; этролизумаб; GS-5745; HMPL-004; LP-02, озанимод; пефикитиниб; кетмолимаб (E-6011); RHB-104; рифаксимин; тилдракизумаб; тралокинумаб; бродалумаб; лаквинимод; плеканатид; видофлудимус; и AZD-058.

[0335] В настоящем документе предложены способы лечения, в которых соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с агентом для лечения болезни «трансплантат против хозяина». Примеры агентов для лечения болезни «трансплантат против хозяина», которые могут быть использованы в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, включают агенты, предложенные в настоящем документе для лечения воспалительного заболевания или состояния, и [18F]F-AraG, AM-01, стимулятор антитрипсина альфа 1: AAT-IV и CSL-964; Аллоцетра, эфавалейкин альфа (AMG-592), триоксид мышьяка, ATIR-101, белатацепт, белимуаb, модулятор бета-лактамазы: рибаксамаза, бортезомиб, брентуксимаб ведотин, бримонидин, бримонидина тартрат, канабидиол, циклоспорин, CYP-001, um, диланубицел, дорназа альфа, DSM-9843, экулизумаб, EDP-1066, эверолимус, фурестем, GL-101, ибрутиниб, IMSUT-CORD, IRX-4204, итолизумаб, KD-025, МааТ-013,

милатузумаб, мизорибин, микофенолат мофетил, MSCTC-0010, налотимаген кармалеуцел, MET-2, нилотиниб, нарсоплимаб (OMS-721), пакритиниб, PF-05285401, ProTmune, QPI-1002, ремэстемцел-L, RGI-2001, саратин, SCM-CGH, симролус, T-allo10, телмисартан, TOP-1288, TZ-101, воклоспорин; антагонист хемокина CCR5: леронимаб (PRO-140); антагонист рецептора лиганда CD40: искалимаб; суб-компонентный ингибитор комплемента C1s: CE-1145, сутимлимаб, Cinryze, BIVV-009; ингибитор CD20 В-лимфоцитарного антигена: обинутузумаб, ритуксимаб; стимулятор гена CASP9: ривогенлеклейцел; антагонист CD3 или ингибитор CD7: T-Guard; ингибитор фактора комплемента C5a: олендализумаб; ингибитор дипептидилпептидазы IV: бегеломаб; ингибитор тирозинкиназы JAK1/2: руксолитиниб; ингибитор тирозинкиназы Jak1: итацитиниб; лиганд интерлейкина-2: альдеслейкин; лиганд интерлейкина-22: F-652; ингибитор субъединицы альфа рецептора IL-2: базиликсимаб и инолимомаб; агонист рецептора IL-6: PLX-1; антагонист рецептора IL-6: клазакизумаб; ингибитор лиганда OX40: KY-1005; Примером такого ингибитора OX40 является соединение, описанное в патенте США № 8450460, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки; модулятор преобразователя сигнала CD24: CD24-IgFc; агонист соматостатиновых рецепторов: Тимоглобулин; и агонист сфингозин-1-фосфатного рецептора-1: понезимод.

[0336] В настоящем документе предложены способы лечения, в которых соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с агентом для лечения первичного склерозирующего холангита. Примеры агентов для лечения первичного склерозирующего холангита, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают агенты, предложенные в настоящем документе для лечения воспалительного заболевания или состояния, и BTT-1023, CM-101, Doconexent, GRI-0124, HTD-1801, HTD-2802, гимекромон, IDN-7314, NGM-282, норурсодезоксихолевою кислоту, ORBCEL-C, интегрин альфа-V/бета-1 и антагонист бета-6: PLN-74809; агонист дельта-PPAR: селаделпарлизин; SCT-5-27, ген PTGS2 и ингибитор гена бета-1 TGF: SCT-5-27 и STP-705; агонисты или модуляторы фарнезоидного X-рецептора (FXR, NR1H4): AGN-242266, цилофексор трометамин (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, нидуфексор (LMB-763), обетихолевою кислоту, TERN-101, тропифексор; антагонист рецептора печени X: DUR-928; и антагонист хемокинов CCR5/CCR2: ценикривирок.

[0337] В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов выбран из группы, состоящей из: комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной

транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов интегразы некаталитического (или аллостерического) сайта ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов обращения латентности, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммунной терапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и “антителоподобных” терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов IL-13, модуляторов пептидилпролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов белковой дисульфидной изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов vif-генов ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекции ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка-1, содержащего домен COMM, ингибиторов H рибонуклеазы ВИЧ, ретроциклиновые модуляторы, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритной ICAM-3, захватывающих неинтегрин 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов PC9 пропротеин-конвертазы, ингибиторов DDX3X АТФ-зависимой РНК-геликазы, ингибиторов комплекса прайминга обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ и вакцин против ВИЧ, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, или любых их комбинаций.

[0338] В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов выбран из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов капсидной полимеризации, фармакокинетических энхансеров и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных агентов или любых их комбинаций.

[0339] В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой иммуномодулирующий агент, например, иммуностимулятор или иммунодепрессант. В некоторых других вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой агент, способный изменять функцию иммунных контрольных точек, включая пути CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA,

KIR, A2aR, CD200 и/или PD-1. В других вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой модулирующие агенты иммунных контрольных точек. Примеры модулирующих агентов иммунных контрольных точек включают антитело к CTLA-4 (например, ипилимумаб), антитело к LAG-3, антитело к B7-H3, антитело к B7-H4, антитело к Tim3, антитело к BTLA, антитело к KIR, антитело к A2aR, антитело к CD200, антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к CD28, антитело к CD80 или - CD86, антитело к B7RP1, антитело к B7-H3, антитело к HVEM, антитело к CD137 или -CD137L, антитело к OX40 или -OX40L, антитело к CD40 или -CD40L, антитело к GAL9, антитело к IL-10 и лекарственное средство A2aR. Для некоторых таких генных продуктов иммунных путей предусмотрено использование антагонистов или агонистов таких генных продуктов, а также низкомолекулярных модуляторов таких генных продуктов. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующие агенты включают агенты, способные изменять функцию медиаторов в цитокин-опосредованных сигнальных путях.

[0340] В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение, описанное в настоящем документе, может быть объединено с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, одним - тремя или одним - четырьмя) дополнительными терапевтическими агентами в любой величине дозы соединения, описанного в настоящем документе (например, от 10 мг до 1000 мг соединения).

[0341] Соединение, описанное в настоящем документе, может быть объединено с агентами, предложенными в настоящем документе, в любой величине дозы соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения) таким же образом, как если бы каждая комбинация доз была указана конкретно и отдельно.

[0342] В некоторых вариантах реализации предложены наборы, содержащие фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, или соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации предложены наборы, содержащие описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер или дейтерированный аналог в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя или одним - тремя или одним - четырьмя) дополнительными терапевтическими агентами. Любая фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем описании, может быть использована в наборах таким же образом, как если бы каждая композиция была конкретно и отдельно указана для использования в наборе. В некоторых вариантах

реализации набор содержит инструкции по применению для лечения воспалительного заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации инструкции в наборе направлены на применение фармацевтической композиции для лечения IBD.

Список аббревиатур и сокращений

Аббревиатура	Значение
%	Процент
°C	Градус цельсия
Ac	Ацетил
AcOH	Уксусная кислота
ACN/CH ₃ CN/MeCN	Ацетонитрил
ADME	Всасывание, распределение, метаболизм и выведение
AIBN	2,2'-Азобис(2-метилпроприонитрил)
водн.	Водный
ASK	Регулирующая апоптотические сигналы киназа
Бикарб.	Бикарбонат
Bn	Бензил
BOC / Boc	Трет-бутилоксикарбонил
Bpin	Пинаколборан
br	уширенный
CAS	Химическая реферативная служба
cataCXium A	Ди(1-адамантил)- <i>n</i> -бутилфосфин
ЦНС	Центральная нервная система
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
CREST	Кальциноз, синдром Рейно, пищеводная дискенезия, склеродактилия и телеангиэктазия
CVP	Циклофосфамид, винкрестин, преднизон
d	Дуплет
D/d	Дейтерий
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
DABCO®	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан
DCC	<i>N,N'</i> -Дициклогексилкарбодиимид
ДХЭ	Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан/метиленхлорид
dd	Двойной дублет
DIEA	<i>N</i> -Диизопропилэтиламин

DIPEA	N-Диизопропилэтиламин
DMA	N,N-Диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
ДМЭ	Диметоксиэтан
ДМФА	Диметилформаид
DMPK	Метаболизм и фармакокинетика лекарственных средств
DMCO	Диметилсульфоксид
DPPA	Дифенилфосфорилазид
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
dppp	1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
эквив./экв.	Эквиваленты
ЭА	Этилацетат
Et	Этил
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc/AcOEt	Этилацетат
EtOH	Этанол
F	Фаренгейт
ФБС	Фетальная бычья сыворотка
г	граммы
Gp	Гликопротеин
ч/час	часы
HATU	(1-[Бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат)
hex	Гексаны
ВЭЖХ	Жидкостная хроматография высокого давления
Гц	Герц
IL	Интерлейкин
IUPAC	Международный союз теоретической и прикладной химии
J	Постоянная взаимодействия (МГц)
ЖАК	Янус-киназа
Кг/кг	Килограмм
КОАс	Ацетат калия
л	Литр
ЖХМС/ЖХ-МС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

LHMDS	Гексаметилдисилазид лития
LiMg-TMP	Комплекс хлорида лития и хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния
M	Молярный
m	Мультиплет
M+	Массовый пик
M+H	Массовый пик плюс водород
m-CPBA	Метахлорпербензойная кислота
Me	Метил
Me ₂ N	Диметиламин
MeI	Метилйодид
MeOH	Метанол
MeOTs	Метилтозилат
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин/м	Минута
мл	Миллилитр
мМ	Миллимолярная
ммоль	Миллимоль
моль	Моль
МС	Масс-спектрокопия
РС	Рассеянный склероз
MsCl	Метансульфонилхлорид
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
M/Z	Масса/заряд
Н	Нормальный
NADH	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат, восстановленный
NaOH	Гидроксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
нг	Нанограмм
NIS	N-йодсукцинимид
нМ	Наномоль
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
в течение ночи	В течение ночи
PEG	Полиэтиленгликоль
ПЭТ	Позитронная эмиссионная томография

Ph	Фенил
PhMe	Толуол
PhNO ₂	Нитробензол
PhNTf ₂	N-фенилтрифламид
pH	Выражение кислотности или основности раствора
преп	Препаративная
РА	Ревматоидный артрит
Rf	Фактор удерживания
Об/мин	Число оборотов в минуту
КТ/кт	Комнатная температура
RuPhos	2-Дициклогексилфосфино-2',6'- диизопропоксибифенил
c	Секунд(ы)
s	Синглет
нас.	Насыщенный
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
СКВ	Системная красная волчанка
ОФЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
SPhos Pd G3	метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'- диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'- бифенил)]палладия(II)
SYK	Тирозинкиназа селезенки
t	Триплет
TBACl	Хлорид тетрабутиламмония
TBS / TBDMS	Трет-бутилдиметилсилил 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния
TBTU	тетрафторборат
tBuOH	Трет-бутанол
tBuBrettPhos Pd G3	метансульфонат [(2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-3,6- диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'- амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
ТХУ	Трихлоруксусная кислота
ТЭА / NEt ₃	Триэтиламин
темп.	Температура
TES	Триэтилсилан
ТФУ	Трифторуксусная кислота

ТФУА	Ангидрид трифторуксусной кислоты
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ТМР	Тетраметилпиперидин
TMS	Триметилсилил
Tol	Толуол
TPL2	Киназа локуса прогрессирующей опухоли 2
Тритил	Трифенилметил
Вак.	Вакуум
масс./об.	Масса/объем
масс./масс.	Масса/масса
XPhos Pd G3	метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
δ	Химический сдвиг (ppm)
мкг	Микрограмм
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный
мкм	Микрометр
мкмоль	Микромоль

СИНТЕЗ

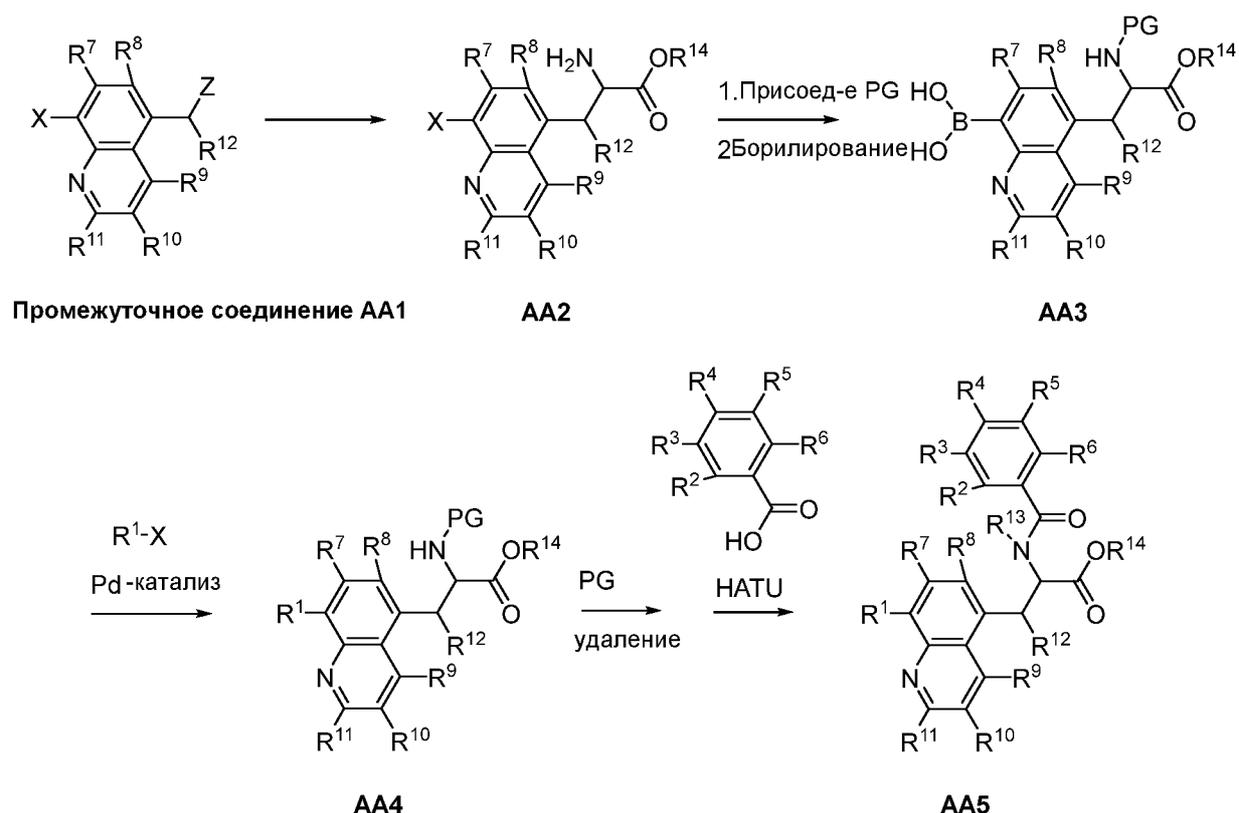
[0343] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены при помощи способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны из представленного описания и способов, хорошо известных в данной области. Традиционные и известные способы синтеза могут быть использованы в дополнение к описанным в настоящем документе. Синтез типовых соединений формулы (I), например, соединений, имеющих структуры, описанные при помощи одной или более формул (I) или других формул или соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, таутомера или дейтерированного аналога можно осуществлять, как описано в нижеследующих примерах.

[0344] Соли, такие как соли ТФУ, могут быть преобразованы в соли свободных оснований/кислот или другие фармацевтически приемлемые соли.

Общие схемы

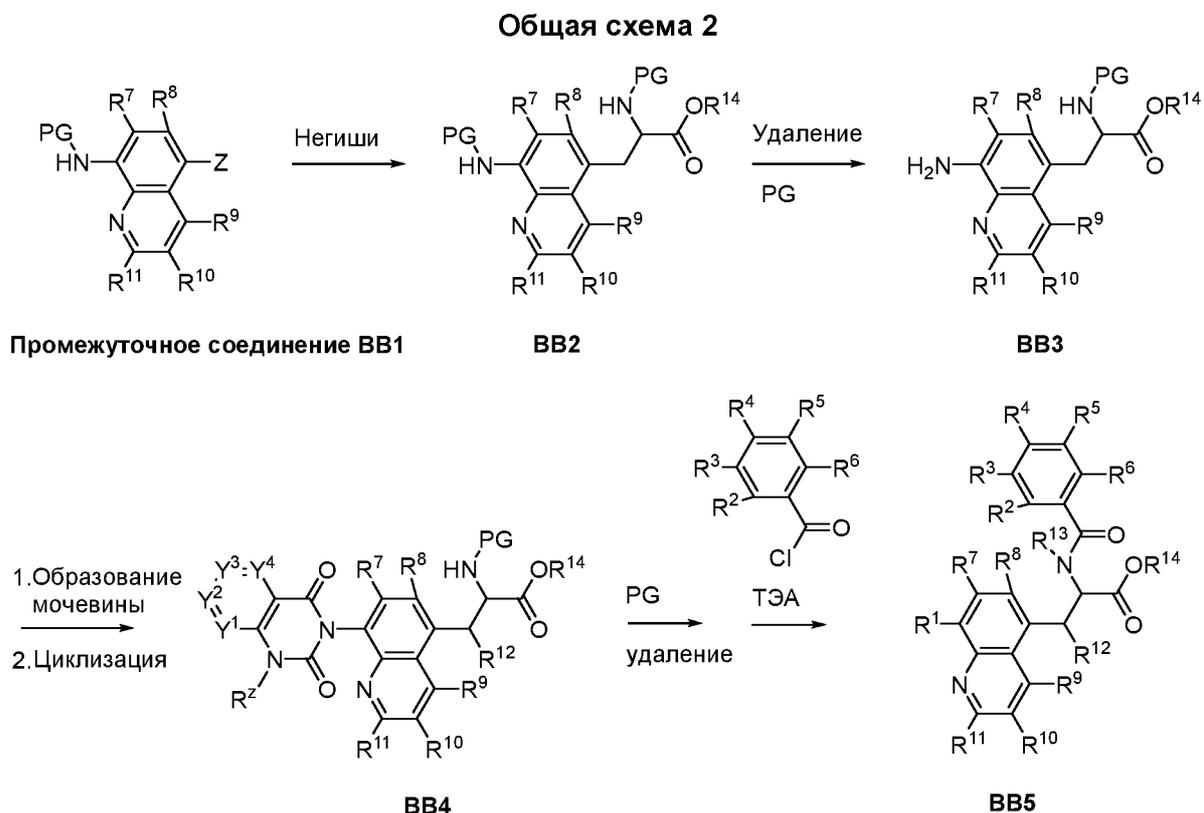
[0345] Типичные варианты реализации соединений согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием общих схем реакций и/или примеров, описанных ниже. Из приведенного описания будет понятно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных веществ другими веществами, имеющими сходные структуры, с получением продуктов, которые будут соответственно отличаться. Описания синтезов приведены, чтобы обеспечить многочисленные примеры того, как исходные вещества можно изменять для обеспечения соответствующих продуктов. Исходные вещества обычно получают из коммерческих источников или их синтезируют с использованием опубликованных способов для синтеза соединений, которые являются вариантами реализации согласно настоящему описанию, контроль структуры синтезируемого соединения будет обеспечивать идентичность каждой группы заместителей. Идентичность конечного продукта, в целом, будет выявлена как соответствующая идентичности необходимых исходных веществ посредством простого процесса контроля, с учетом приведенных в настоящем документе примеров.

Общая схема 1



[0346] На Схеме 1 описан общий путь, который был использован для получения некоторых соединений Формулы (I). Из Промежуточного соединения AA1, имеющего гидроксильную или галогеновую группу в виде Z и галогеновую группу в виде X, могут быть получены сложные эфиры аминокислот (AA2) при разнообразных условиях (например, по Шолькопфу, Маруоке и др.). После подходящей защиты свободного амина

при помощи защитных групп (PG), например, Тритила, Вос и др., **AA2** превращали в борную кислоту или бороновый сложный эфир (**AA3**) при стандартных условиях (например, по Мияура). R¹ вводили при разнообразных условиях для перекрестного сочетания с получением **AA4**. После удаления аминной защитной группы (PG) при подходящих условиях указанный амин сочетали с кислотами с получением гетероциклических соединений **AA5**.

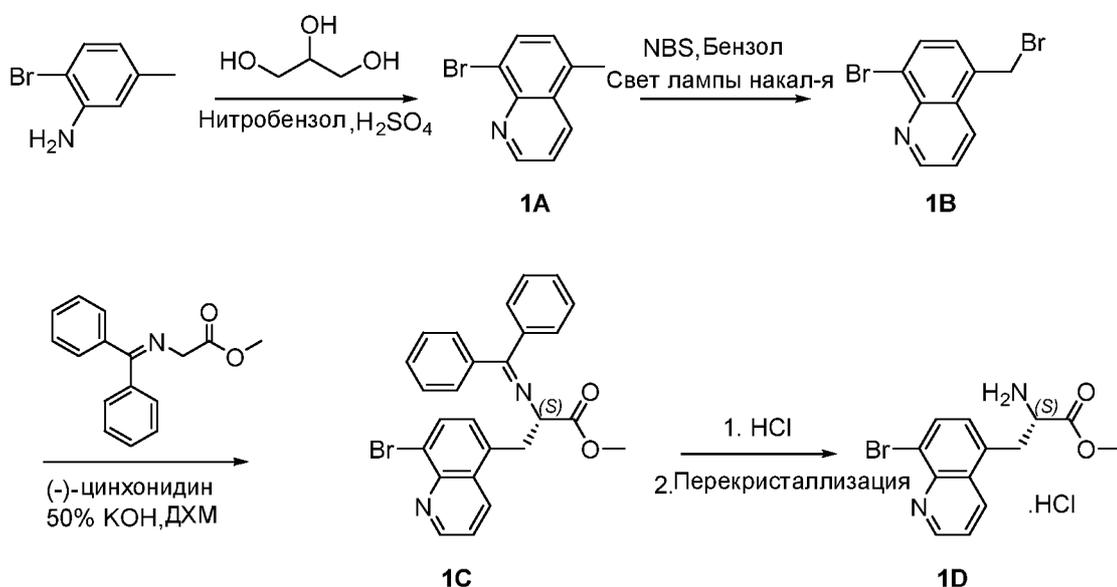


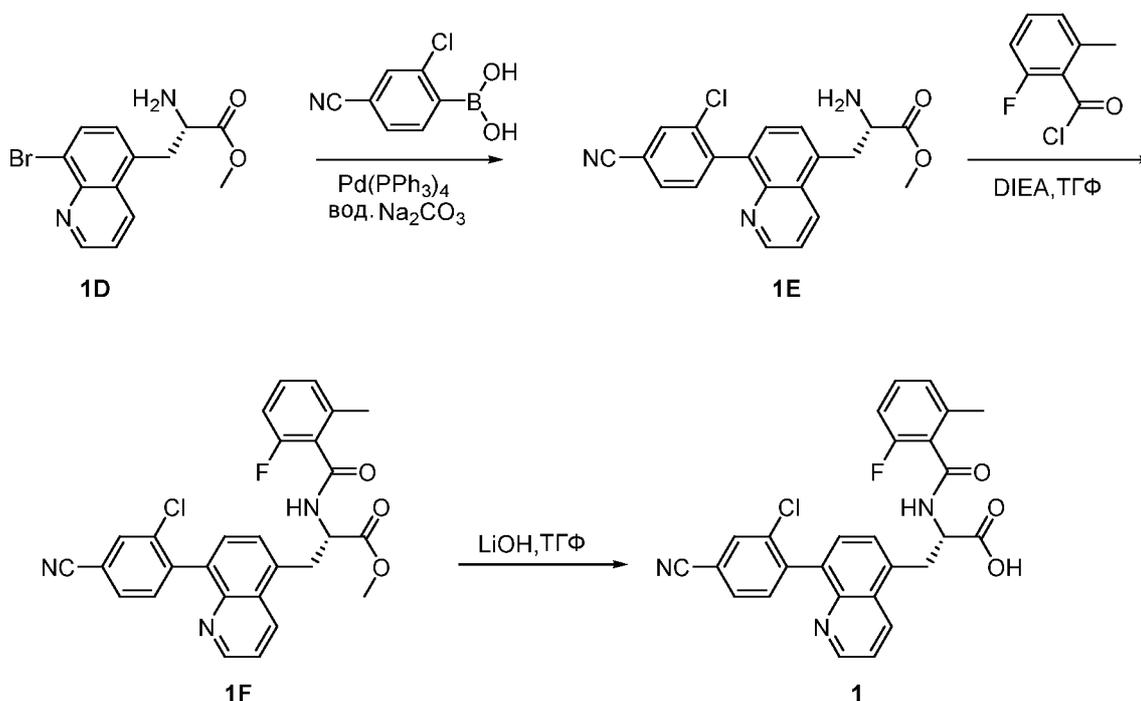
[0347] На Схеме 2 описан общий путь, который был использован для получения некоторых соединений Формулы (I). Из Промежуточного соединения **BB1**, имеющего галогеновую группу в виде Z, могут быть получены сложные эфиры аминокислот (**BB2**) при разнообразных условиях (главным образом по Негиши). После подходящего снятия защитной группы (например, бензилоксикарбонила, CBZ) **BB2** превращали в свободный амин (**BB3**) при стандартных условиях (например, Pd/H₂). R¹ вводили при разнообразных условиях для образования мочевины с подходящей карбоновой кислотой или аминами с получением **BB4**. После удаления аминной защитной группы (PG) при подходящих условиях указанный амин сочетали с карбоновыми кислотами или хлорангидридами с получением гетероциклических соединений **BB5**.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

[0348] Синтез 8-бром-5-метилхинолина (**1A**): К перемешиваемому раствору 2-бром-5-метиланилина (1200 г, 6,45 моль) в нитробензоле (660 мл) и 75% H_2SO_4 (3,6 л) добавляли глицерин (1180 г, 6,45 моль) при КТ и затем медленно нагревали до $150\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. Смесь охлаждали до КТ и выливали в ледяную воду при поддержании температуры ниже $10\text{ }^\circ\text{C}$. pH доводили до ~ 10 при помощи водного 10 н. NaOH, и продукт экстрагировали при помощи этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением вещества, которое растворяли в ДХМ/гексанах (5:1) и перемешивали в течение 30 минут. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением **1A**.





[0349] Синтез 8-бром-5-(бромметил)хинолина (**1B**): К перемешиваемому раствору соединения **1A** (500 г, 2,25 моль) в бензоле (7,5 л) добавляли NBS (481 г, 2,7 моль) при КТ. Реакционную смесь нагревали до 80 °С при освещении лампой накаливания в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, добавляли воду и экстрагировали при помощи этилацетата. Органический слой отделяли, промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество перетирали с 20% этилацетатом в гексане при КТ. Указанное вещество фильтровали, промывали гексаном и высушивали под пониженным давлением с получением **1B**.

[0350] Синтез метил-(S)-3-(8-бромхинолин-5-ил)-2-((дифенилметил)амино)пропаноата (**1C**): К перемешиваемому раствору **1B** (392 г, 1,3 моль) в ДХМ (9 л) добавляли (-)-цинхонидин (35 г, 0,12 моль) при КТ. Реакционную смесь охлаждали до 10 °С, добавляли КОН (2,4 л, 50% вод.) и затем метил-2-((дифенилметил)амино)ацетат (300 г, 1,2 моль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли ДХМ, и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с меш 100-200 и элюировали 10-15% этилацетатом в гексане с получением соединения **1C**.

[0351] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-бромхинолин-5-ил)пропаноата (**1D**): К перемешиваемому раствору **1C** (400 г, 845 ммоль) в метаноле (2 л) добавляли HCl в 1,4-

диоксане (2,8 л, 4 Н) с поддержанием температуры ниже 5 °С. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, растворяли в воде и промывали при помощи этилацетата. Водный слой доводили до ~рН 8 при помощи насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали добавлением ДХМ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением смеси 70:30 рацемического **1D**. Суспензию указанного вещества в МТВЕ нагревали до кипения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением твердого вещества, которое затем перемешивали с МТВЕ при КТ. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением **1D**. Указанное вещество растворяли в этилацетате, охлаждали до 0 °С, и затем добавляли 4 н. HCl и оставляли для перемешивания при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и растирали с МТВЕ с получением **1D**.

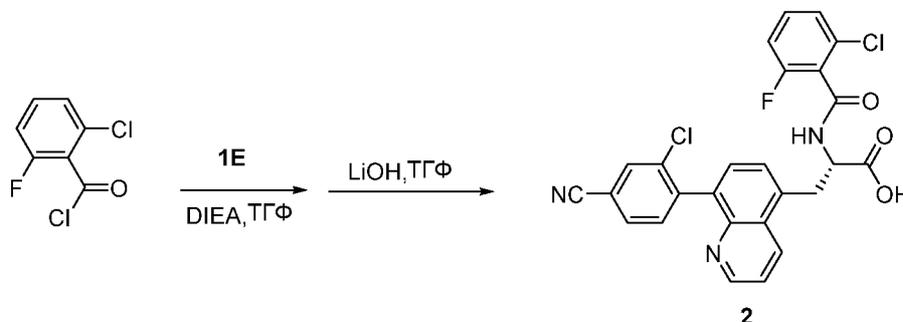
[0352] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)пропаноата (**1E**): Во флакон для микроволнового реактора добавляли **1D** (50 мг, 0,145 ммоль), (2-хлор-4-цианофенил)бороновую кислоту (45 мг, 0,246 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (8 мг, 0,007 ммоль) и вод. Na₂CO₃ (0,217 мл, 2М) в ДМЭ (2 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при 120 °С в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли ЭА и воду. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% MeOH в ЭА с получением титульного соединения.

[0353] Синтез метил-(S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2-фтор-6-метилбензамидо)пропаноата (**1F**): К перемешиваемому раствору **1E** (29 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (21 мг, 0,12 ммоль) и DIEA (0,07 мл, 0,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч, затем разбавляли ДХМ и концентрировали. Указанное вещество очищали на силикагеле, элюируя MeOH в ДХМ (0-30%), с получением титульного соединения.

[0354] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2-фтор-6-метилбензамидо)пропановой кислоты (**1**): К перемешиваемому раствору **1F** (35 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли водный LiOH (0,35 мл, 0,035 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения. MS (m/z) 488,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

δ 9,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 4,82 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,96 (s, 3H).

Пример 2

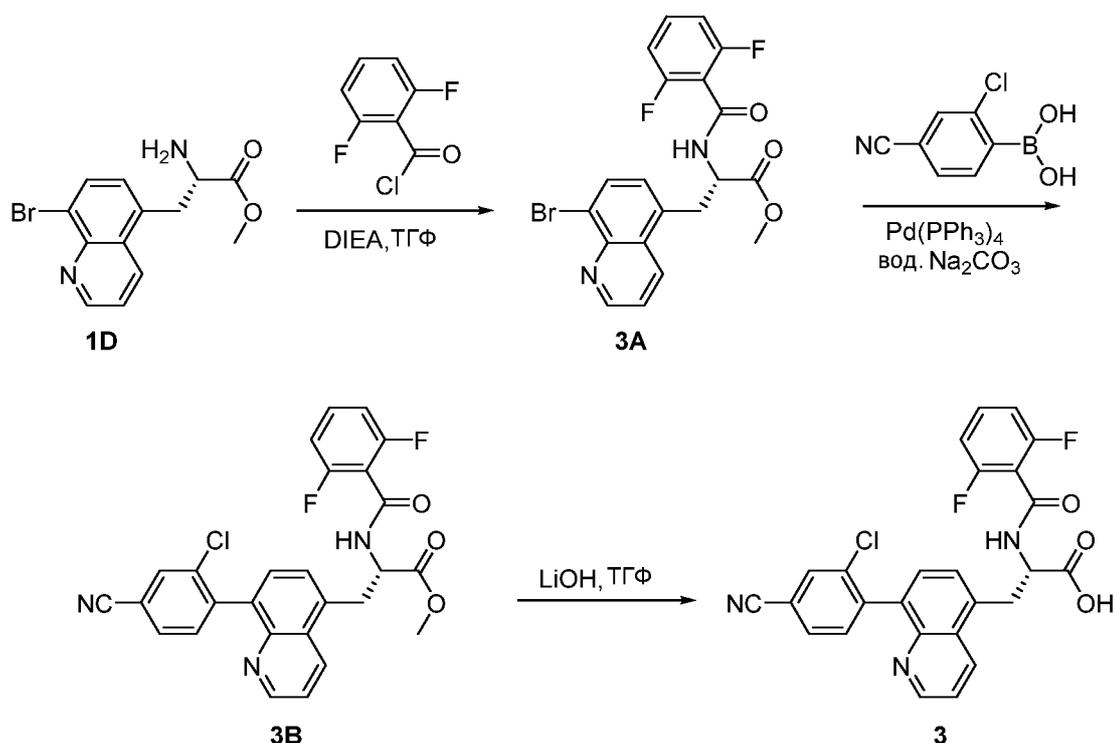


[0355] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2-хлор-6-фтор бензамидо)пропановой кислоты (**2**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F** и **1**, начиная с 2-хлор-6-фторбензоилхлорида и **1E**. МС (m/z) 508,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,27 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,42 (td, J = 8,3, 6,1 Гц, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,77 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 14,6, 10,6 Гц, 1H).

Пример 3

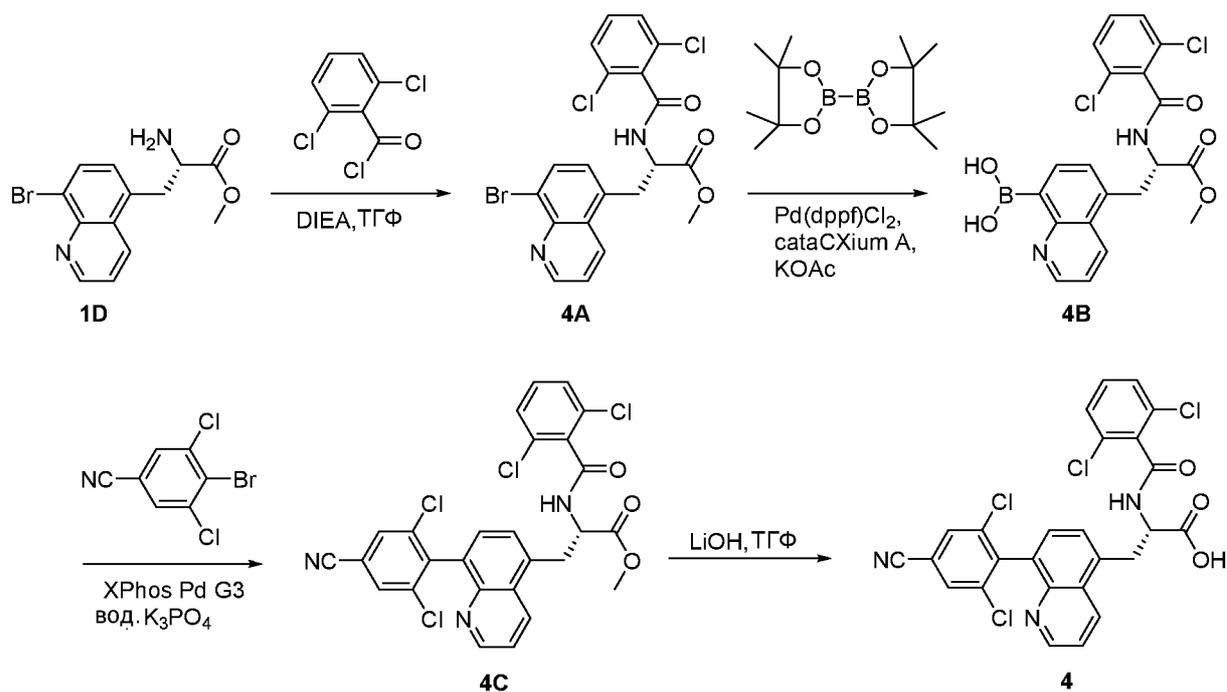
[0356] Синтез метил-(S)-3-(8-бромхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**3A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F**, начиная с 2,6-дифторбензоилхлорида и **1D**.

[0357] Синтез метил-(S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор бензамидо)пропаноата (**3B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1E**, начиная с **3A**.



[0358] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор бензамидо)пропановой кислоты (**3**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F**, начиная с **3B**. МС (m/z) 492,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,25 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,41 (s, 1H).

Пример 4



[0359] Синтез метил-(S)-3-(8-(8-бромхинолин-5-ил)-2-(2,6-дихлорбензамидо)пропаноата (**4A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3A**, начиная с 2,6-дихлорбензоилхлорида и **1D**.

[0360] Синтез (S)-(5-(2-(2,6-дихлорбензамидо)-3-метокси-3-оксопропил)хинолин-8-ил)бороновой кислоты (**4B**): К перемешиваемому раствору **4A** (0,61 г, 1,4 ммоль) в диоксане добавляли бис(пинаколато)дибор (0,42 г, 1,6 ммоль) и затем КОАс (0,4 г, 4,1 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,03 г, 0,03 ммоль) и cataCium A (0,04 г, 0,08 ммоль). Реакционный сосуд продували азотом, затем нагревали до 100 °С в течение 4 ч. Добавляли ЭА, затем фильтровали через Целит и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

[0361] Синтез метил-(S)-3-(8-(2,6-дихлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дихлорбензамидо)пропаноата (**4C**): К перемешиваемому раствору **4B** (0,08 г, 0,017 ммоль) в ДМЭ добавляли 4-бром-3,5-дихлорбензонитрил (0,08 г, 0,034 ммоль), XPhos Pd G3 (0,014 г, 0,0017 ммоль) и вод. К₃РO₄ (0,6 мл, 1 М). Реакционную смесь дегазировали азотом и нагревали при 90 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

[0362] Синтез (S)-3-(8-(2,6-дихлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дихлорбензамидо)пропановой кислоты (**4**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1** начиная с **4C**. MS (m/z) 558,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 9,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,82 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 2H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 4,83 (ddd, J = 11,8, 8,6, 3,7 Гц, 1H), 3,78 (dd, J = 14,5, 3,8 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 14,5, 11,0 Гц, 1H).

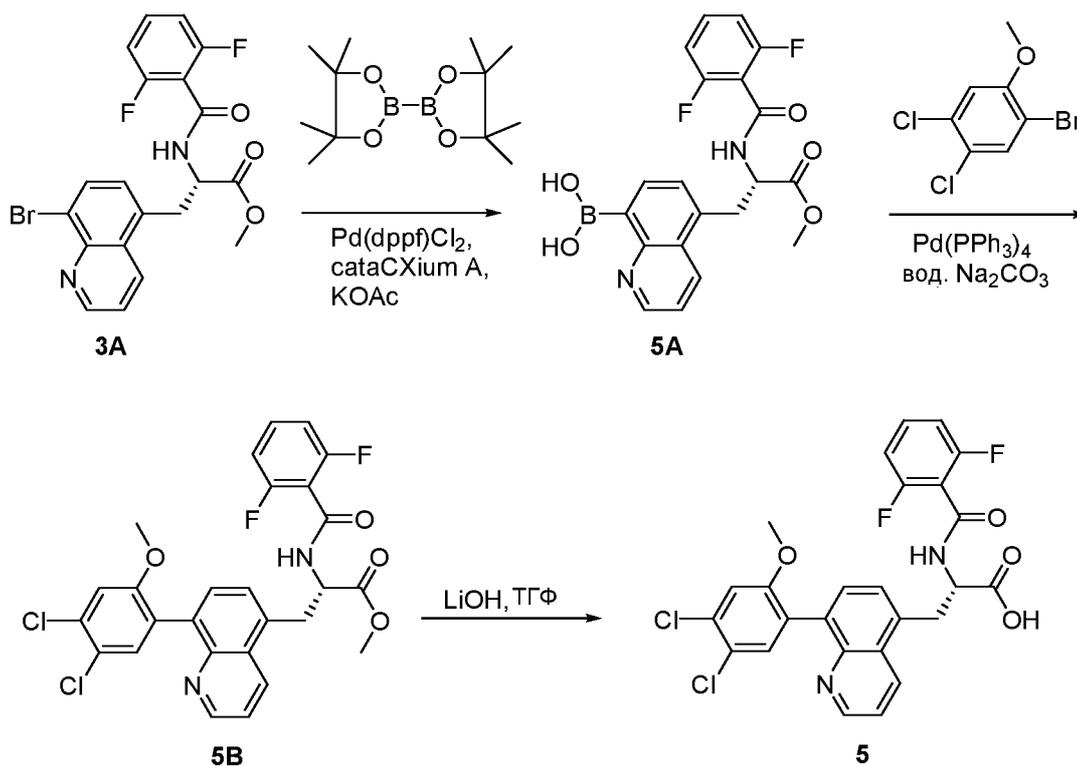
Пример 5

[0363] Синтез (S)-(5-(2-(2,6-дифторбензамидо)-3-метокси-3-оксопропил)хинолин-8-ил)бороновой кислоты (**5A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4B** из Примера 4, начиная с **3A**.

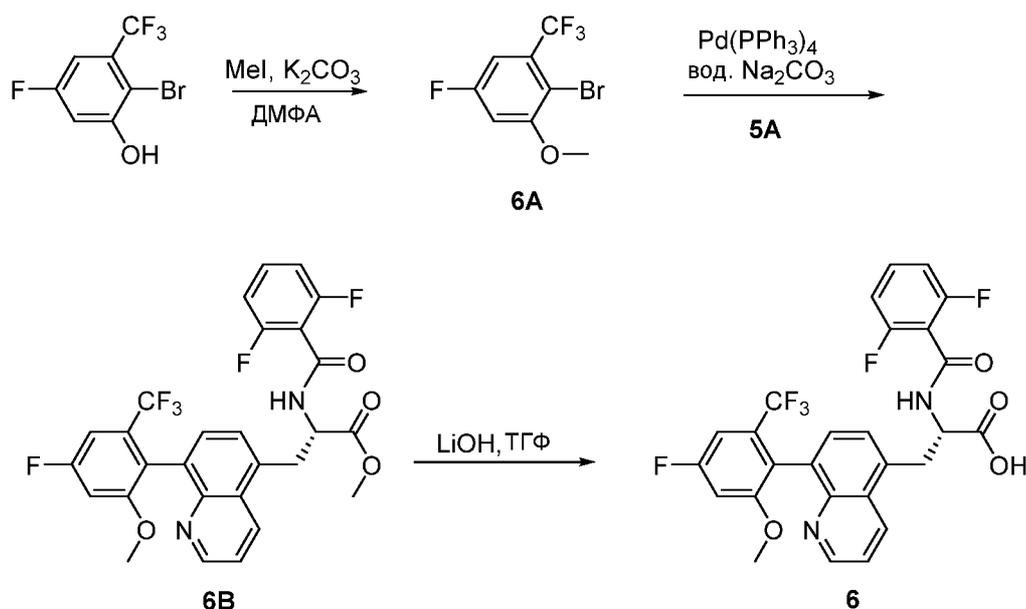
[0364] Синтез метил-(S)-3-(8-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**5B**): Во флакон для микроволнового реактора добавляли **5A** (145 мг, 0,234 ммоль), 1-бром-4,5-дихлор-2-метоксибензол (50 мг, 0,195 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (11 мг, 0,01 ммоль) и вод Na₂CO₃ (0,293 мл, 2M) в ДМЭ (2 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при 120 °С в течение 30 мин. к реакционной смеси добавляли ЭА и воду. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали

над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением титильного соединения.

[0365] Синтез (S)-3-(8-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропановой кислоты (**5**): Титильное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **5B**. МС (m/z) 530,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,27 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,86 (dd, $J = 4,3, 1,6$ Гц, 1H), 8,73 - 8,61 (m, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,6, 4,3$ Гц, 1H), 7,60 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 3,74 (dd, $J = 14,5, 4,4$ Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,39 (dd, $J = 14,6, 10,1$ Гц, 1H), 1,05 (s, 1H).



Пример 6

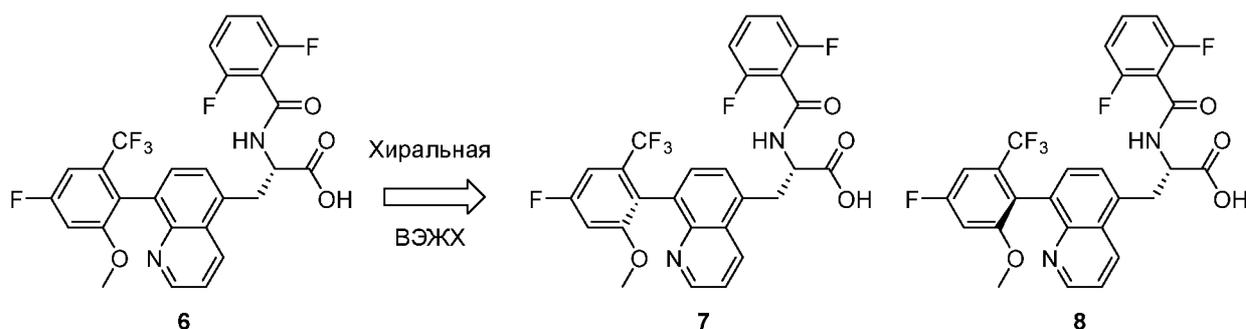


[0366] Синтез 2-бром-5-фтор-1-метокси-3-(трифторметил)бензола (**6A**): К перемешиваемому раствору 2-бром-5-фтор-3-(трифторметил)фенола (0,21 г, 0,64 ммоль) в ДМФА добавляли K₂CO₃ (133 мг, 0,96 ммоль) и йодметан (0,105 г, 0,74 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ. К реакционной смеси добавляли ЭА и воду. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием гексанов/ЭА в качестве градиента.

[0367] Синтез метил-(2S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-фтор-2-метокси-6-(трифторметил)фенил)хинолин-5-ил)пропаноата (**6B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5B**, начиная с **5A** и **6A**.

[0368] Синтез (2S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-фтор-2-метокси-6-(трифторметил)фенил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**6**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **6B**.
 MS (m/z) 549,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,28 (dd, J = 12,4, 8,1 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,49 (dq, J = 8,2, 6,6, 1,6 Гц, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (ddd, J = 8,3, 7,4, 3,8 Гц, 2H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 31,6, 4,3 Гц, 1H), 3,59 (d, J = 5,7 Гц, 3H), 3,42 (ddd, J = 21,3, 14,6, 10,4 Гц, 1H).

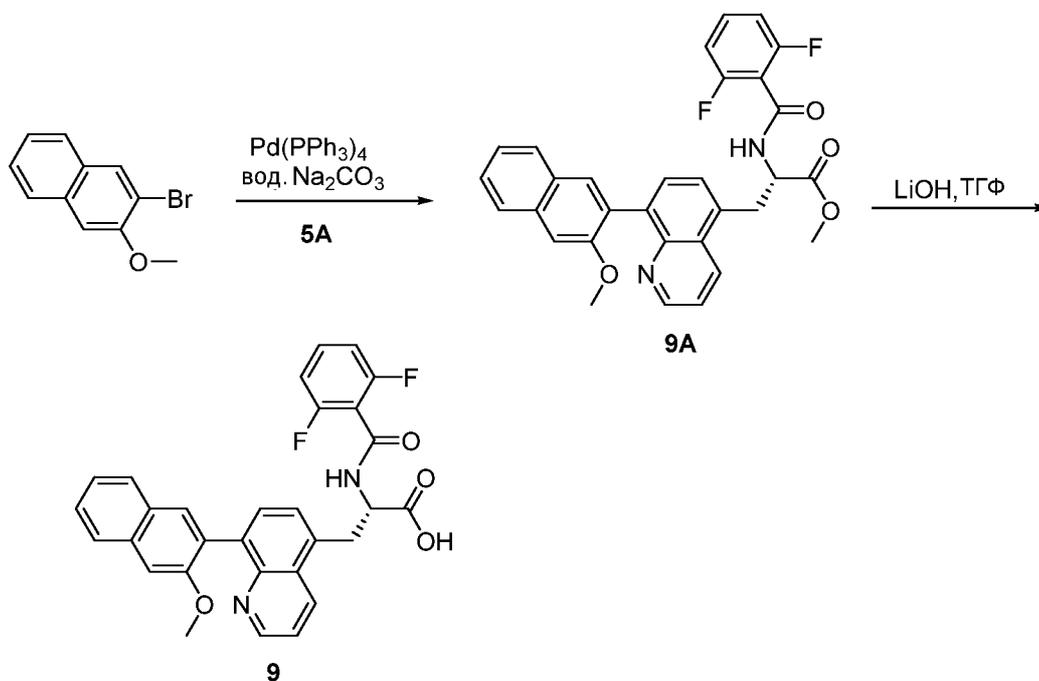
Примеры 7 и 8



[0369] Получение (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-((R)-8-(4-фтор-2-метокси-6-(трифторметил)фенил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**7**): **6** разделяли на 2 его диастереомерных атропоизомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 25% соразтворителя EtOH/ТФУ, при скорости потока 50 мл/мин, с использованием колонки AD-H 5 мкм 21x250 мм. Титульное соединение определяли в виде первого элюируемого пика. МС (m/z) 549,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,36 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,95 (dd, J = 5,0, 1,5 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7, 5,0 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 7,4, 0,9 Гц, 1H), 7,45 (tt, J = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 9,8, 5,2 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 14,4, 5,2 Гц, 1H), 3,71 – 3,63 (m, 4H).

[0370] Получение (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-((S)-8-(4-фтор-2-метокси-6-(трифторметил)фенил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**8**): **6** разделяли на 2 его диастереомерных атропоизомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 25% соразтворителя EtOH/ТФУ, при скорости потока 50 мл/мин, с использованием колонки AD-H 5 мкм 21x250 мм. Титульное соединение определяли в виде второго элюируемого пика. МС (m/z) 549,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,35 (dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 8,95 (dd, J = 5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 8,6, 5,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (tt, J = 8,6, 6,4 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 – 6,96 (m, 2H), 5,14 (dd, J = 9,9, 5,0 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 14,6, 5,1 Гц, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 4H).

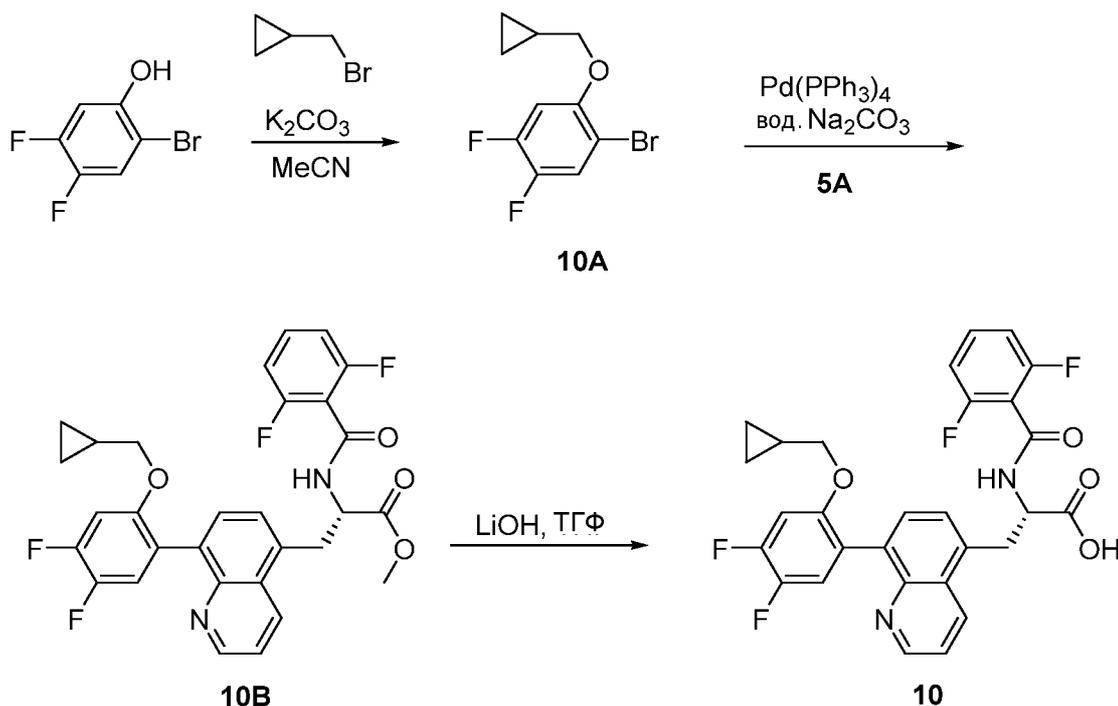
Пример 9



[0371] Синтез метил-(S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(3-метоксинафталин-2-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**9A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5B**, начиная с 2-бром-3-метоксинафталин и **5A**.

[0372] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(3-метоксинафталин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**9**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **9A**. МС (m/z) 513,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,81 - 7,64 (m, 3H), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,38 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 4,80 (ddd, J = 10,1, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 14,6, 4,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 14,6, 10,1 Гц, 1H).

Пример 10



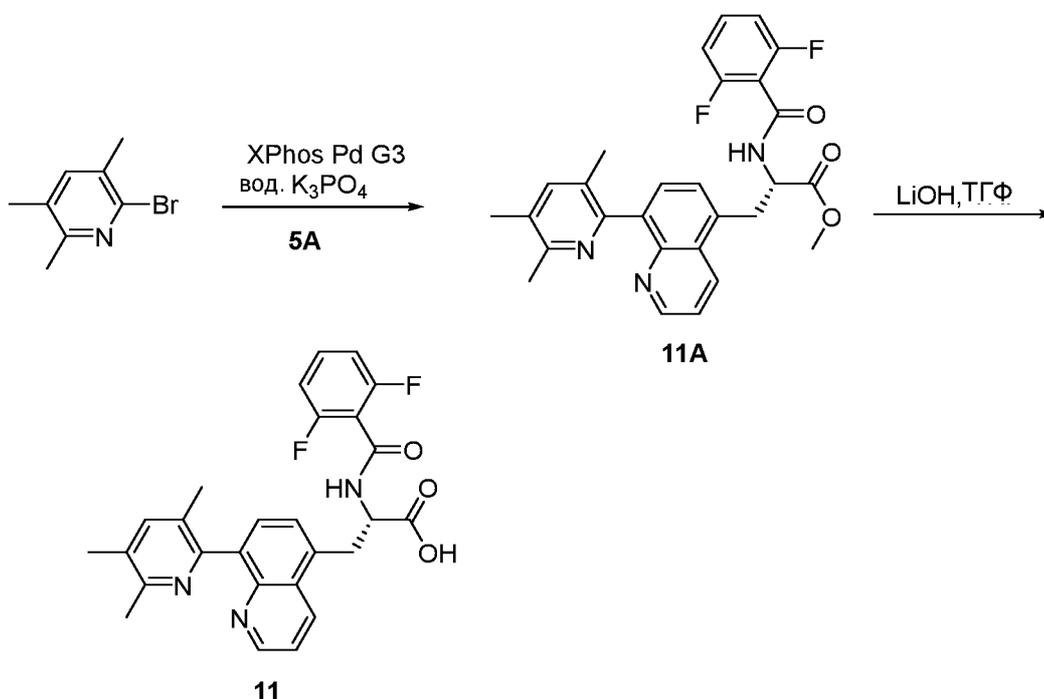
[0373] Синтез 1-бром-2-(циклопропилметокси)-4,5-дифторбензола (**10A**): К перемешиваемому раствору 2-бром-4,5-дифторфенола (1,2 г, 5,5 ммоль) в MeCN добавляли K_2CO_3 (2,3 г, 16,4 ммоль) и (бромметил)циклопропан (0,82 г, 6,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 2 ч при 70 °С. к реакционной смеси добавляли ЭА и воду. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием гексанов/ЭА в качестве градиента.

[0374] Синтез метил-(S)-3-(8-(2-(циклопропилметокси)-4,5-дифторфенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**10B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5B**, начиная с **10A** и **5A**.

[0375] Синтез (S)-3-(8-(2-(циклопропилметокси)-4,5-дифторфенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропановой кислоты (**10**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **10B**. МС (m/z) 538,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,81 (s, 1H), 9,28 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,66 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 4,76 (td, J = 10,3, 9,2, 4,2 Гц, 1H), 3,78 – 3,74 (m, 2H), 3,41 (dd, J = 14,6, 10,0 Гц, 1H), 3,10 (p, J = 4,8 Гц, 2H), 0,81 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 0,24 (dt, J = 9,0, 2,9 Гц, 2H), -0,01 – -0,05 (m, 2H).

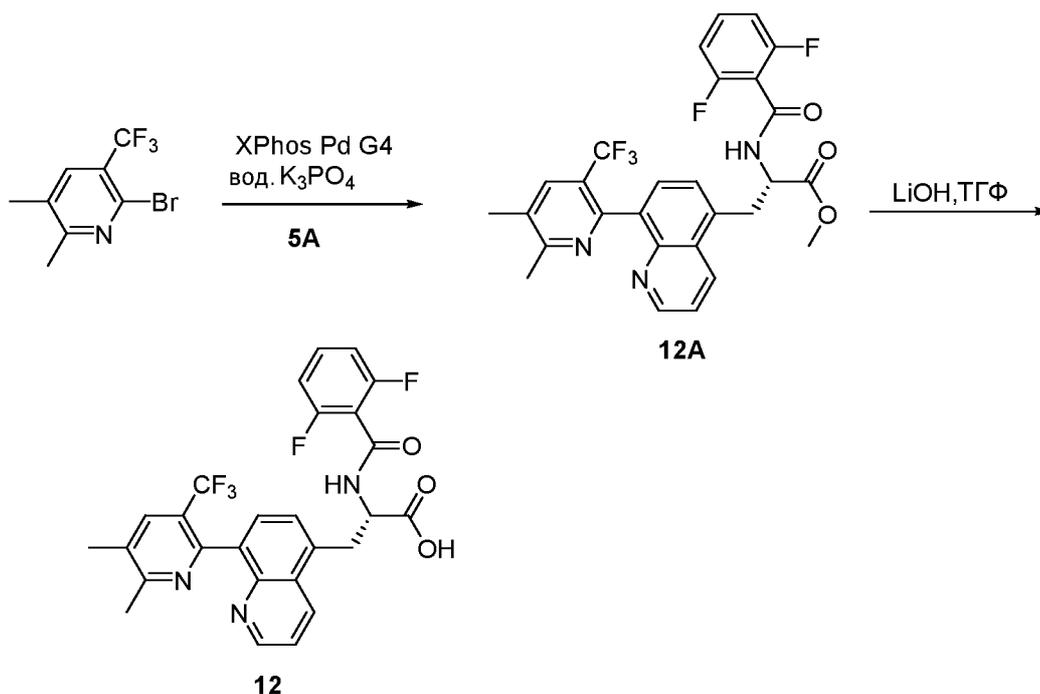
Пример 11

[0376] Синтез метил-(S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(3,5,6-триметилпиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**11A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4C** из Примера 4, начиная с 2-бром-3,5,6-триметилпиридина и **5A**.



[0377] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(3,5,6-триметилпиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**11**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **11A**. МС (m/z) 476,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,89 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,78 – 8,72 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,49 (tt, J = 8,5, 6,6 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 7,6 Гц, 2H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 14,3, 4,2 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 14,4, 10,4 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

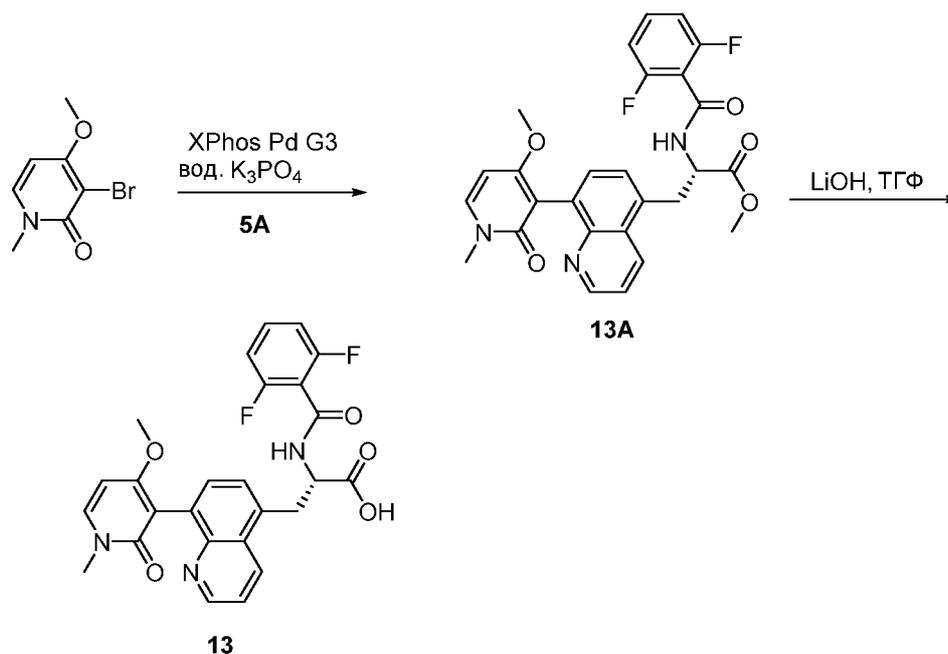
Пример 12



[0378] Синтез метил-(S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(5,6-диметил-3-(трифтор метил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**12A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4C** из Примера 4, начиная с 2-бром-5,6-диметил-3-(трифторметил)пиридина и **5A** с Pd XPhos G4.

[0379] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(5,6-диметил-3-(трифторметил) пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**12**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **12A**. МС (m/z) 530,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,28 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,77 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,62 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 3H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 7,5 Гц, 2H), 4,74 (td, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

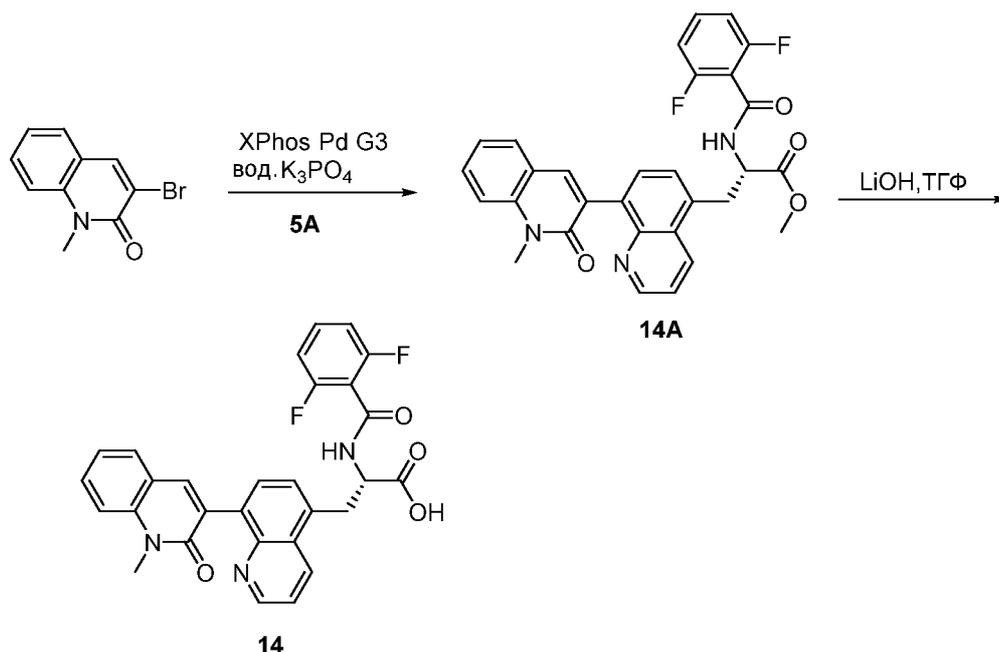
Пример 13



[0380] Синтез метил-(S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**13A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4C** из Примера 4, начиная с 3-бром-4-метокси-1-метилпиридин-2(1H)-она и **5A**.

[0381] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**13**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **13A**.
МС (m/z) 464,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 9,08 – 8,98 (m, 1H), 8,96 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,50 (tt, J = 8,4, 6,5 Гц, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 7,7, 3,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,68 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 3,55 – 3,40 (m, 4H).

Пример 14



[0382] Синтез метил-(S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5"-ил)пропаноата (**14A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4C** из Примера 4, начиная с 3-бром-1-метилхинолин-2(1H)-она и **5A**.

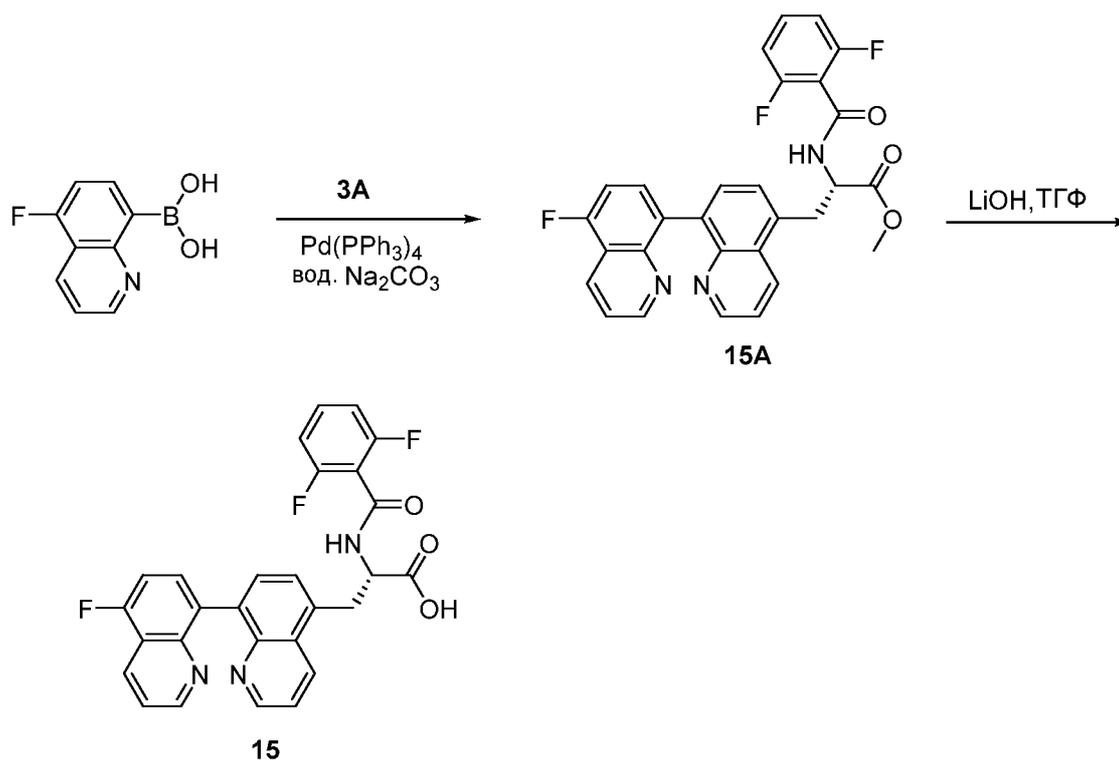
[0383] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5"-ил)пропановой кислоты (**14**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **14A**. МС (m/z) 514,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 3H), 7,49 (tt, J = 8,4, 6,5 Гц, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 4,75 (td, J = 9,5, 4,5 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 14,5, 4,5 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 14,5, 9,9 Гц, 1H).

Пример 15

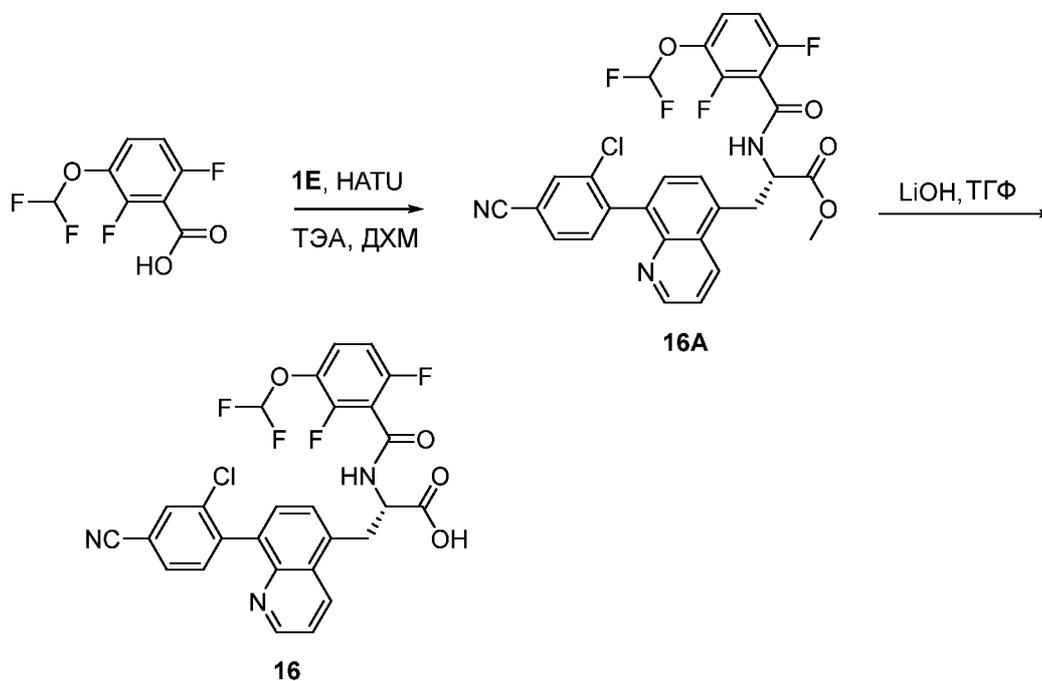
[0384] Синтез метил-(S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(5'-фтор-[8,8"-бихинолин]-5-ил)пропаноата (**15A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3B**, начиная с (5-фторхинолин-8-ил)бороновой кислоты и **3A**.

[0385] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(5"-фтор-[8,8"-бихинолин]-5-ил)пропановой кислоты (**15**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **15A**. МС (m/z) 502,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,74 (dd, J = 4,2, 1,8 Гц, 1H), 8,70 (s,

1H), 8,56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,77 - 7,43 (m, 8H), 7,19 - 7,05 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, J = 1H), 3,56 - 3,40 (m, 1H).



Пример 16

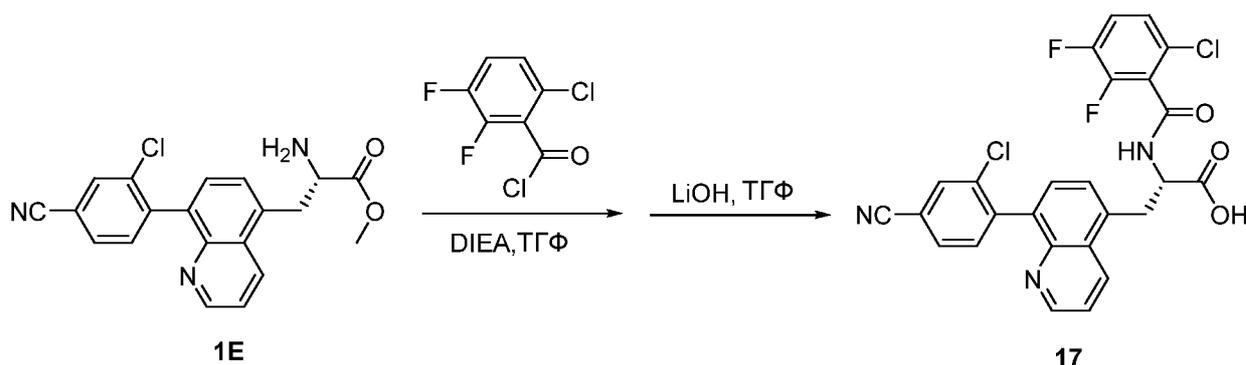


[0386] Синтез метил-(S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(3-(дифтор метокси)-2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**16A**): К перемешиваемому раствору **1E** (0,15 г, 0,41 ммоль) в ДХМ добавляли 3-(дифформетокси)-2,6-дифторбензойную кислоту (0,11 г, 0,49 ммоль), HATU (0,187 г, 0,49 ммоль) и ТЭА (0,36 мл, 2,1 ммоль). Реакционную смесь

оставляли для перемешивания в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и использовали без дальнейшей очистки.

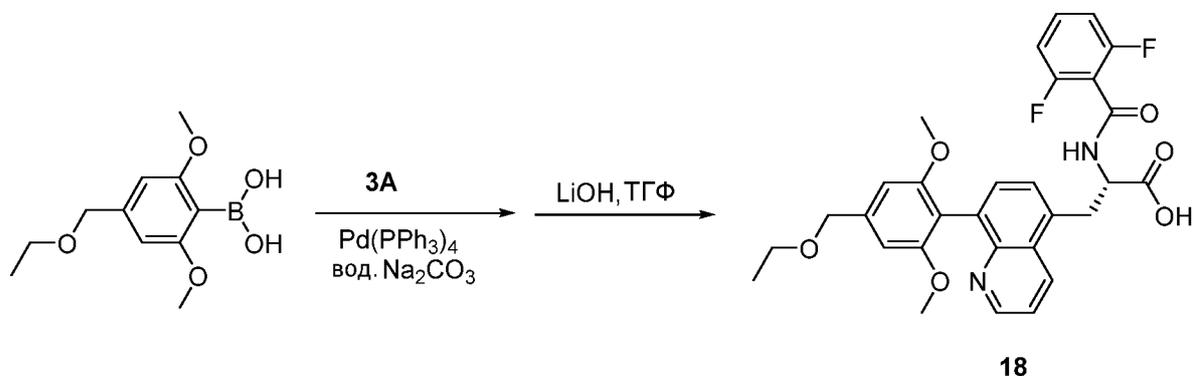
[0387] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(3-(дифторметокси)-2,6-дифторбензамидо)пропановой кислоты (**16**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **16A**. МС (m/z) 559,9 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (m, J = 8,4 Гц, 3H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,56 - 7,21 (m, 6H), 4,75 (ddd, J = 11,7, 8,4, 3,7 Гц, 1H), 3,10 (m, 2H) 2,99 (dd, J = 14,3, 11,3 Гц, 1H).

Пример 17



[0388] Синтез (S)-2-(6-хлор-2,3-дифторбензамидо)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**17**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F** и **1**, начиная с 6-хлор-2,3-дифторбензоилхлорида и **1E**. МС (m/z) 559,9 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,33 (td, J = 8,7, 3,8 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 14,6, 10,6 Гц, 1H).

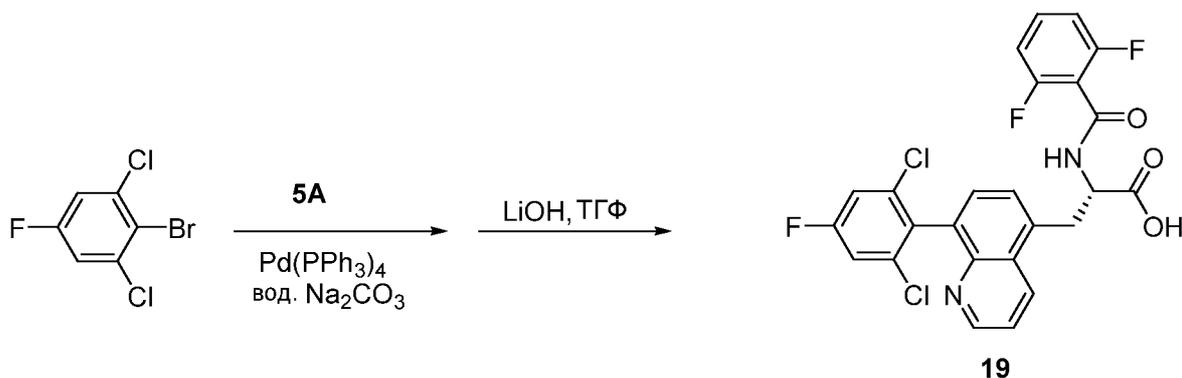
Пример 18



[0389] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметокси фенил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**18**): Титульное соединение получали согласно

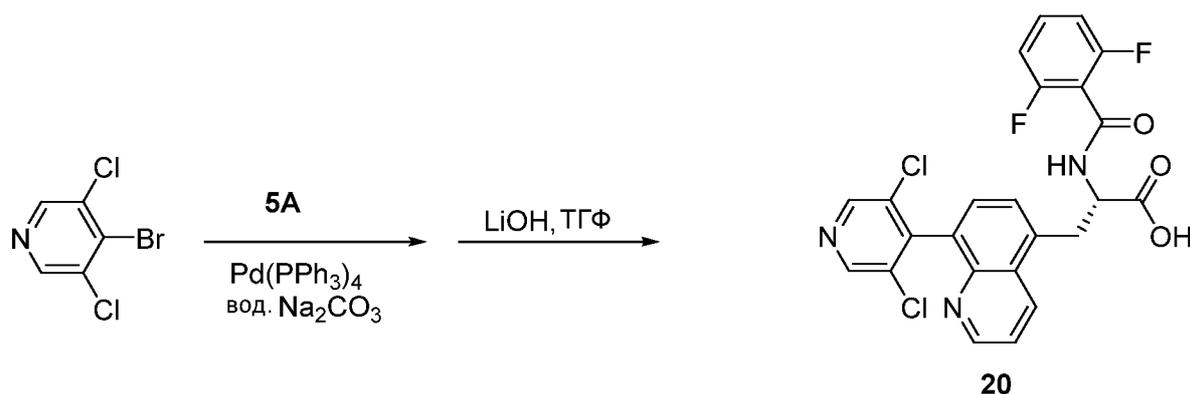
способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с (4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)бороновой кислоты и **3А**. МС (m/z) 551,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,09 (s, 1H), 9,30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,10 – 8,69 (m, 2H), 7,96 – 7,30 (m, 4H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 6,75 (d, J = 3,4 Гц, 2H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,86 – 3,66 (m, 1H), 3,64 – 3,53 (m, 8H), 3,45 (dd, J = 14,7, 10,1 Гц, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 19



[0390] Синтез (S)-3-(8-(2,6-дихлор-4-фторфенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор бензамидо)пропановой кислоты (**19**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5В** и **5**, начиная с 2-бром-1,3-дихлор-5-фторбензола и **5А**. МС (m/z) 518,9 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,02 (s, 1H), 9,26 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,82 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,68 – 8,58 (m, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,47 (tt, J = 8,5, 6,5 Гц, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 4,78 (ddd, J = 10,2, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 14,6, 10,3 Гц, 1H).

Пример 20

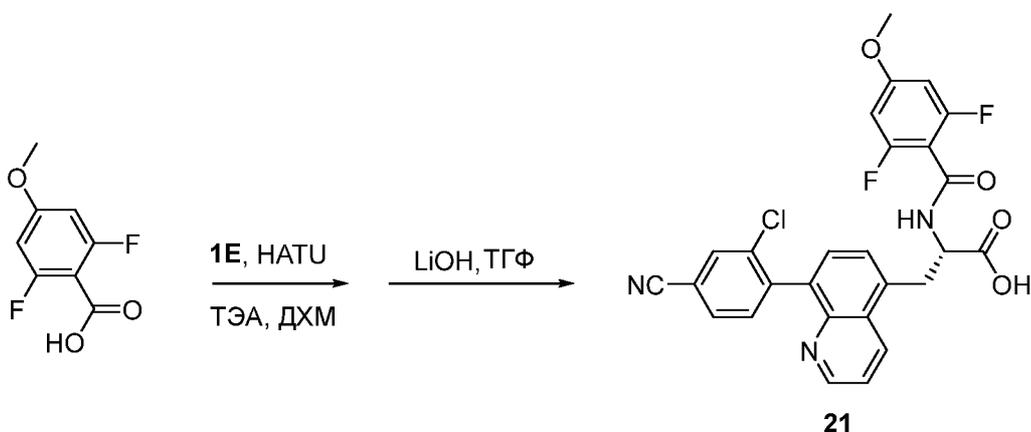


[0391] Синтез (S)-3-(8-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор бензамидо)пропановой кислоты (**20**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5В** и **5**, начиная с 4-бром-3,5-дихлорпиридина и **5А**. МС (m/z) 501,9 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 8,66 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,60 (m,

3H), 7,47 (tt, J = 8,5, 6,5 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 7,5 Гц, 2H), 4,80 (ddd, J = 10,4, 8,2, 4,4 Гц, 1H), 3,78 (dd, J = 14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 14,6, 10,4 Гц, 1H).

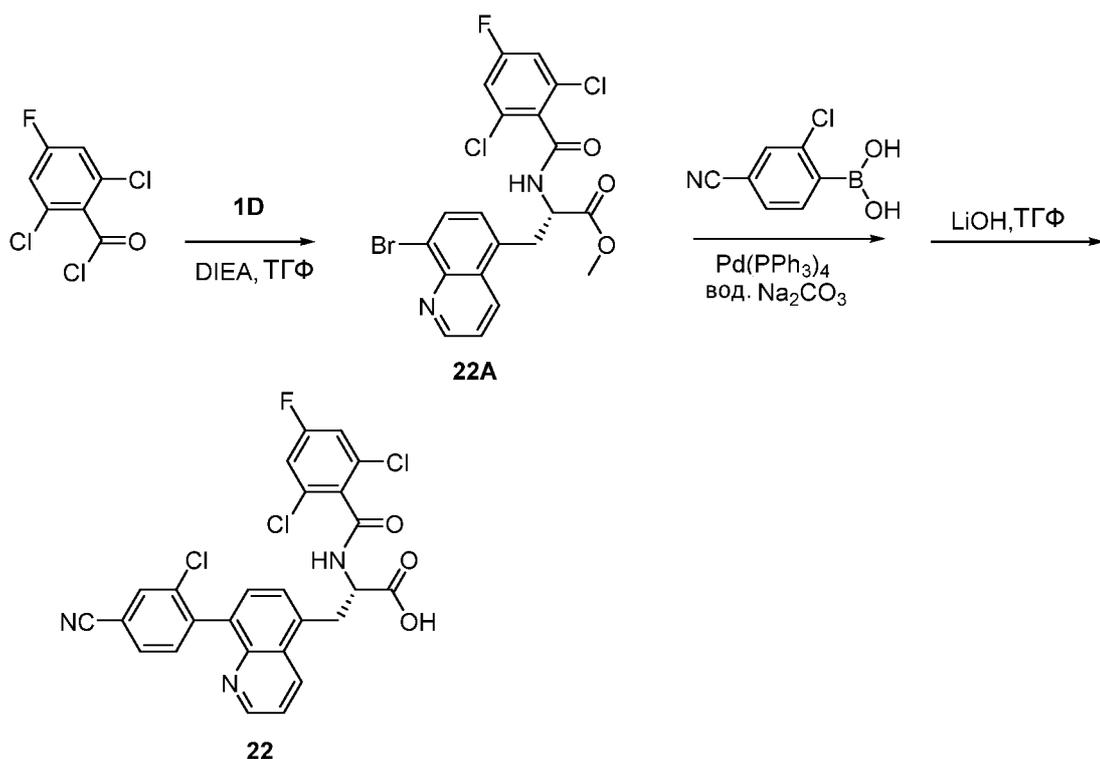
Пример 21

[0392] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-метоксибензамидо)пропановой кислоты (**21**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16А** и **16**, начиная с 2,6-дифтор-4-метоксибензойной кислоты и **1E**. МС (m/z) 523,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 - 7,98 (m, 4H), 7,11 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 6,82 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,53 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,18 (dd, J = 124,4, 13,3 Гц, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

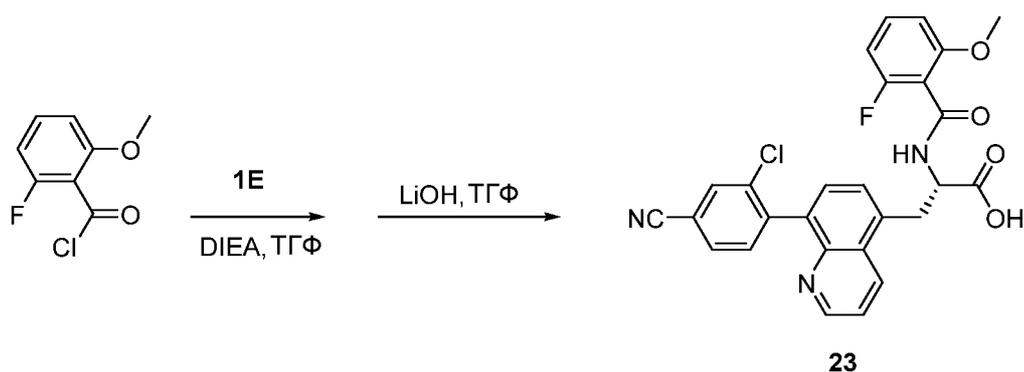


Пример 22

[0393] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дихлор-4-фторбензамидо)пропановой кислоты (**22**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3А**, **3В** и **3**, начиная с 2,6-дихлор-4-фторбензоилхлорида и **1D**. МС (m/z) 541,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 4,84 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 14,5, 4,1 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H).

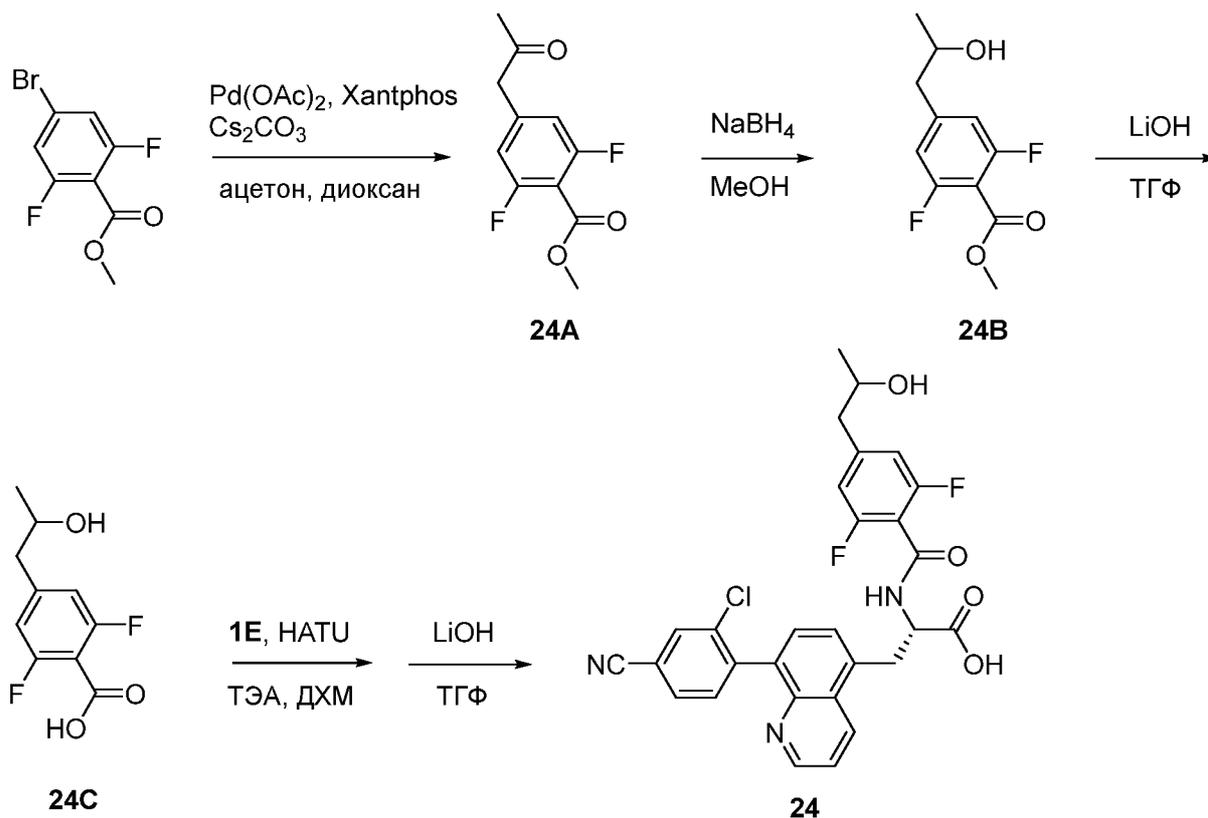


Пример 23



[0394] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2-фтор-6-метокси бензамидо)пропановой кислоты (**23**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F** и **1**, начиная с 2-фтор-6-метоксибензоилхлорида и **1E**. МС (m/z) 504,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (td, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,78 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 1H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,50 - 3,40 (m, 1H).

Пример 24



[0395] Синтез метил-2,6-дифтор-4-(2-оксопропил)бензоата (**24A**): К перемешиваемому раствору метил-4-бром-2,6-дифторбензоата (0,15 г, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане добавляли ацетон (1,8 мл), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18 мг, 0,081 ммоль), Cs_2CO_3 (1,05 г, 3,2 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (93,98 мг, 0,16 ммоль). Указанную смесь продували N_2 в течение 5 мин, затем нагревали до $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2,5 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали ЭА и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА в гексанах в качестве элюента с получением титульного соединения.

[0396] Синтез метил-2,6-дифтор-4-(2-гидроксипропил)бензоата (**24B**): К перемешиваемому раствору **24A** (306,4 мг, 1,34 ммоль) в MeOH добавляли ацетат аммония (1,04 г, 13,43 ммоль). Затем медленно добавляли NaBH_4 (83,81 мг, 2,22 ммоль) для предотвращения сильного выделения тепла. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при КТ и затем добавляли NaOH (1M) и ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА и гексанов в качестве элюента с получением титульного соединения.

[0397] Синтез 2,6-дифтор-4-(2-гидроксипропил)бензойной кислоты (**24C**): К перемешиваемому раствору **24B** (87,3 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ добавляли LiOH (79,56 мг,

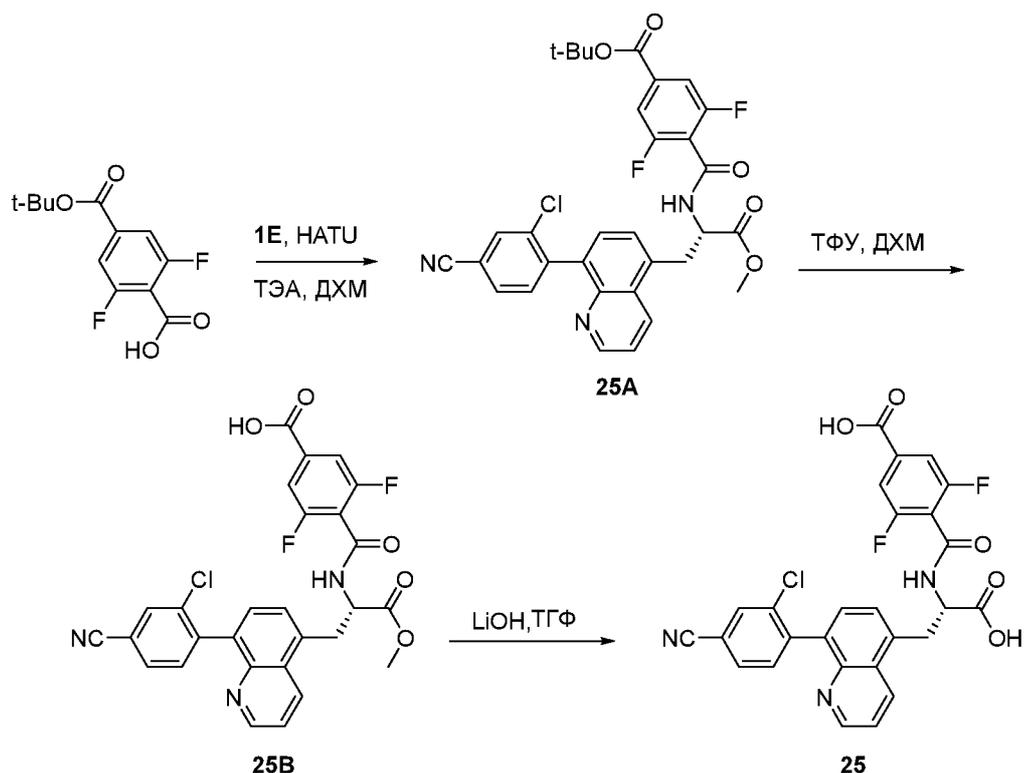
1,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов, затем добавляли HCl (1M) и ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

[0398] (2S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(2-гидроксипропил)бензамидо)пропановая кислота (**24**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **1E** и **24C**. MS (m/z) 550,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 3,80 (pd, J = 8,9, 7,6, 3,0 Гц, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,62 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 1,02 (d, J = 6,1 Гц, 3H).

Пример 25

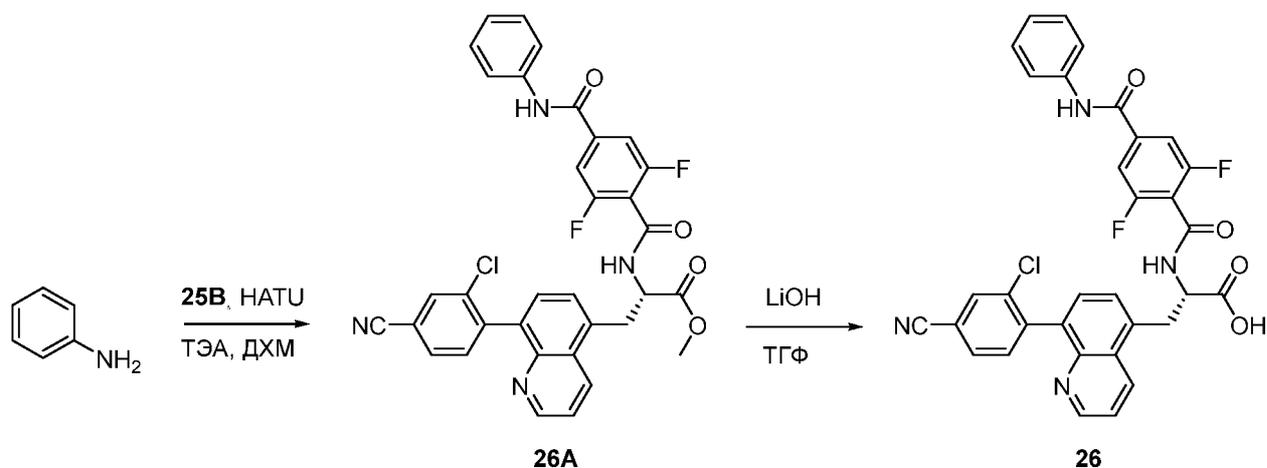
[0399] Синтез трет-бутил-(S)-4-((3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-3,5-дифторбензоата (**25A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A**, начиная с 4-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дифторбензойной кислоты и **1E**.

[0400] Синтез (S)-4-((3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-3,5-дифторбензойной кислоты (**25B**): К перемешиваемому раствору **25A** (150 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ добавляли ТФУ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при КТ, концентрировали под пониженным давлением и затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ДХМ и MeOH в качестве элюента с получением титульного соединения.



[0401] (S)-4-((1-карбокси-2-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)этил)карбамоил)-3,5-дифторбензойной кислоты (**25**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **25B**. МС (m/z) 535,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,40 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,64 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 7,7, 6,0 Гц, 2H), 4,80 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,41 (s, 1H).

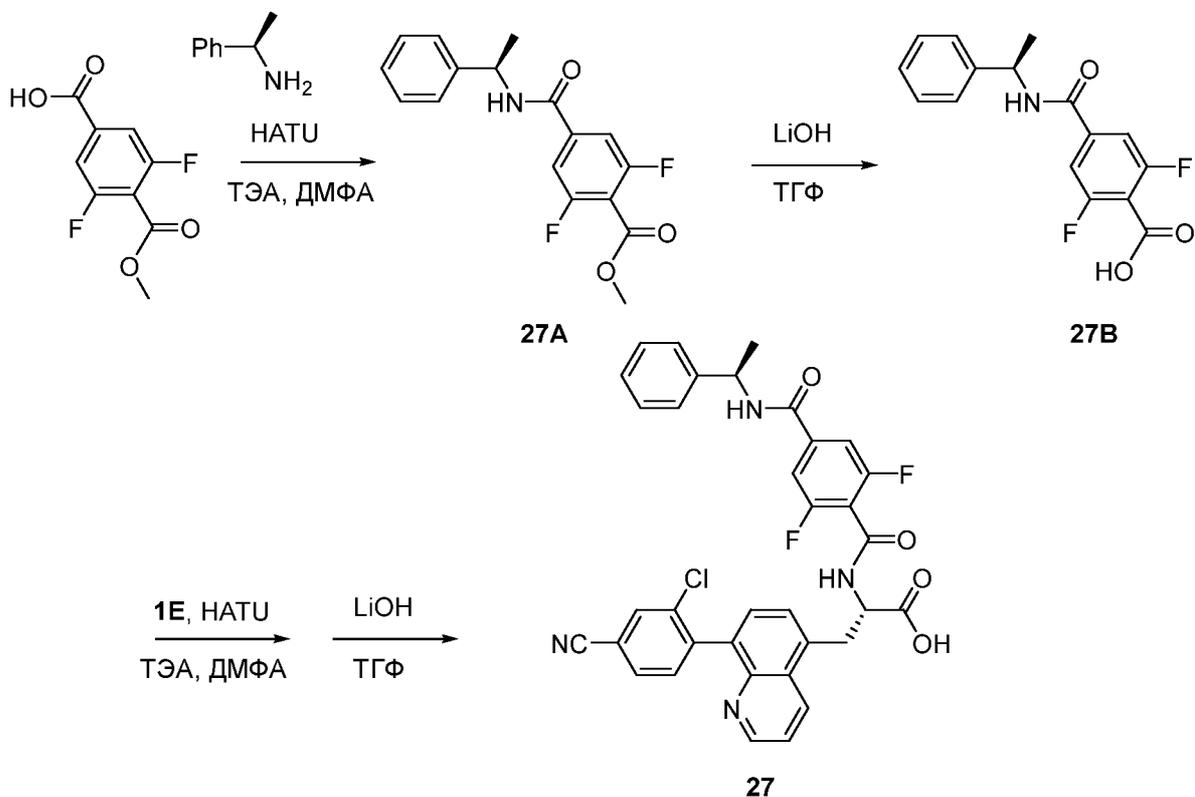
Пример 26



[0402] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(фенилкарбамоил) бензамидо)пропановая кислота (**26**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **25B** и

анилина. МС (m/z) 611,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,41 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,88 – 8,80 (m, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,76 – 7,61 (m, 7H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,25 – 3,17 (m, 1H).

Пример 27



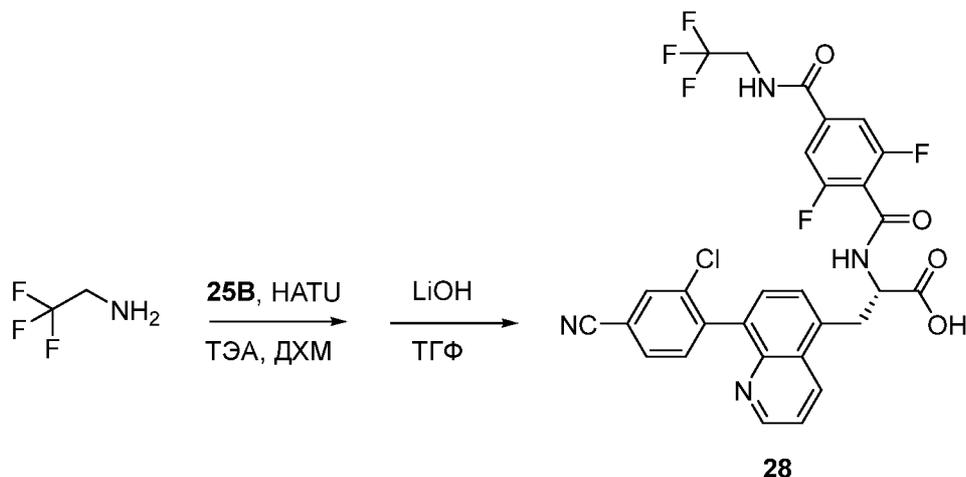
[0403] Синтез метил-(R)-2,6-дифтор-4-((1-фенилэтил)карбамоил)бензоата (**27A**): К перемешиваемому раствору 3,5-дифтор-4-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (20 мг, 0,093 ммоль) в ДМФА добавляли (R)-1-фенилэтан-1-амин (13,46 мг, 0,11 ммоль), HATU (42 мг, 0,11 ммоль) и ТЭА (0,06 мл, 0,463 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, концентрировали под пониженным давлением и затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ДХМ/МеОН в качестве элюента.

[0404] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойной кислоты (**27B**): К перемешиваемому раствору **27A** (29,5 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ добавляли водный LiOH (0,46 мл, 1 М). Смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 3 часов, концентрировали под пониженным давлением и затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ДХМ/МеОН в качестве элюента.

[0405] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1-фенилэтил)карбамоил)бензамидо)пропановая кислота (**27**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **27B**. МС (m/z) 639,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,98

(d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 6H), 7,32 (dt, J = 15,1, 7,5 Гц, 4H), 7,21 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 5,11 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 28



[0406] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)бензамидо)пропановая кислота (**28**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16А** и **16**, начиная с **25В**. МС (m/z) 616,9 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,38 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 9,29 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,68 - 8,60 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,09 (dd, J = 9,8, 6,4 Гц, 1H), 3,75-3,60 (m, 1H).

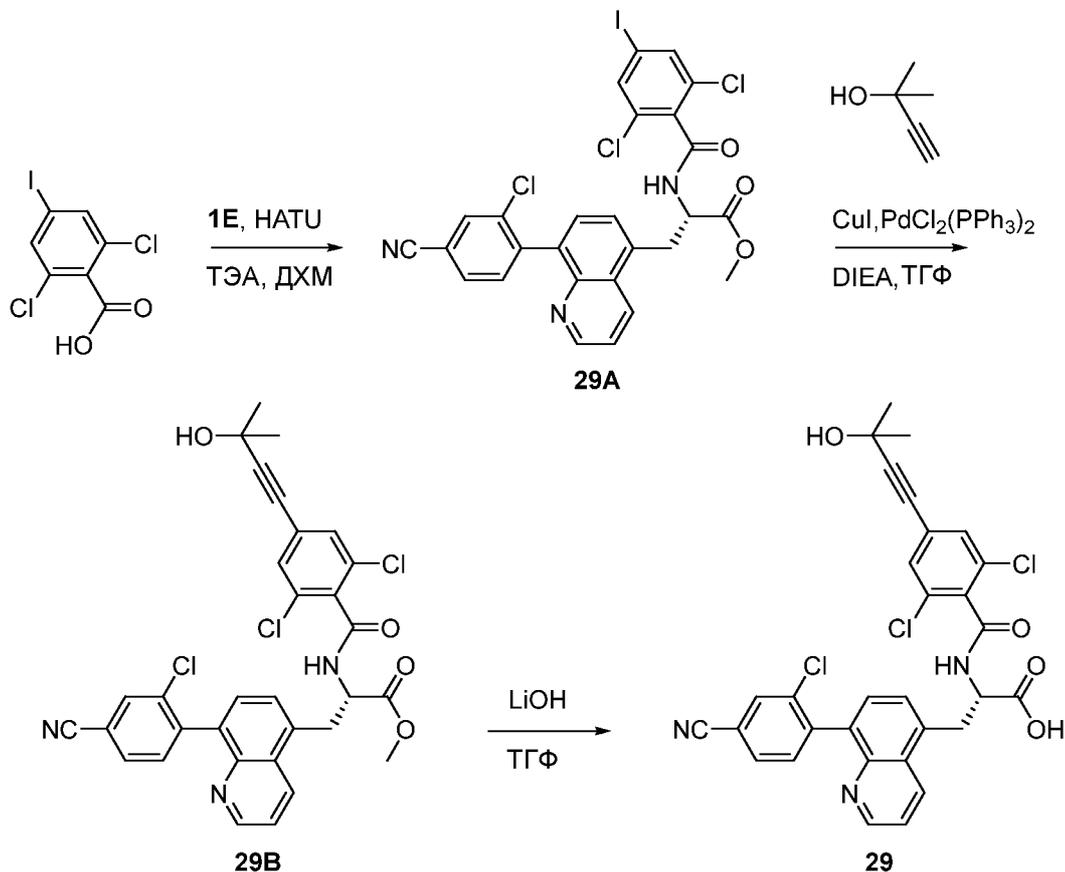
Пример 29

[0407] Синтез этил-(S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дихлор-4-йодбензамидо)пропаноата (**29А**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16А**, начиная с 2,6-дихлор-4-йодбензойной кислоты и **1Е**.

[0408] Синтез метил-(S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дихлор-4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)бензамидо)пропаноата (**29В**): К перемешиваемому раствору **29А** (60 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ добавляли 2-метилбут-3-ин-2-ол (0,02 мл, 0,27 ммоль), CuI (3,44 мг, 0,02 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (12,71 мг, 0,02 ммоль) и DIEA (0,08 мл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч при 60 °С, затем концентрировали под пониженным давлением и использовали без дальнейшей очистки.

[0409] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дихлор-4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)бензамидо)пропановая кислота (**29**): Титульное соединение получали

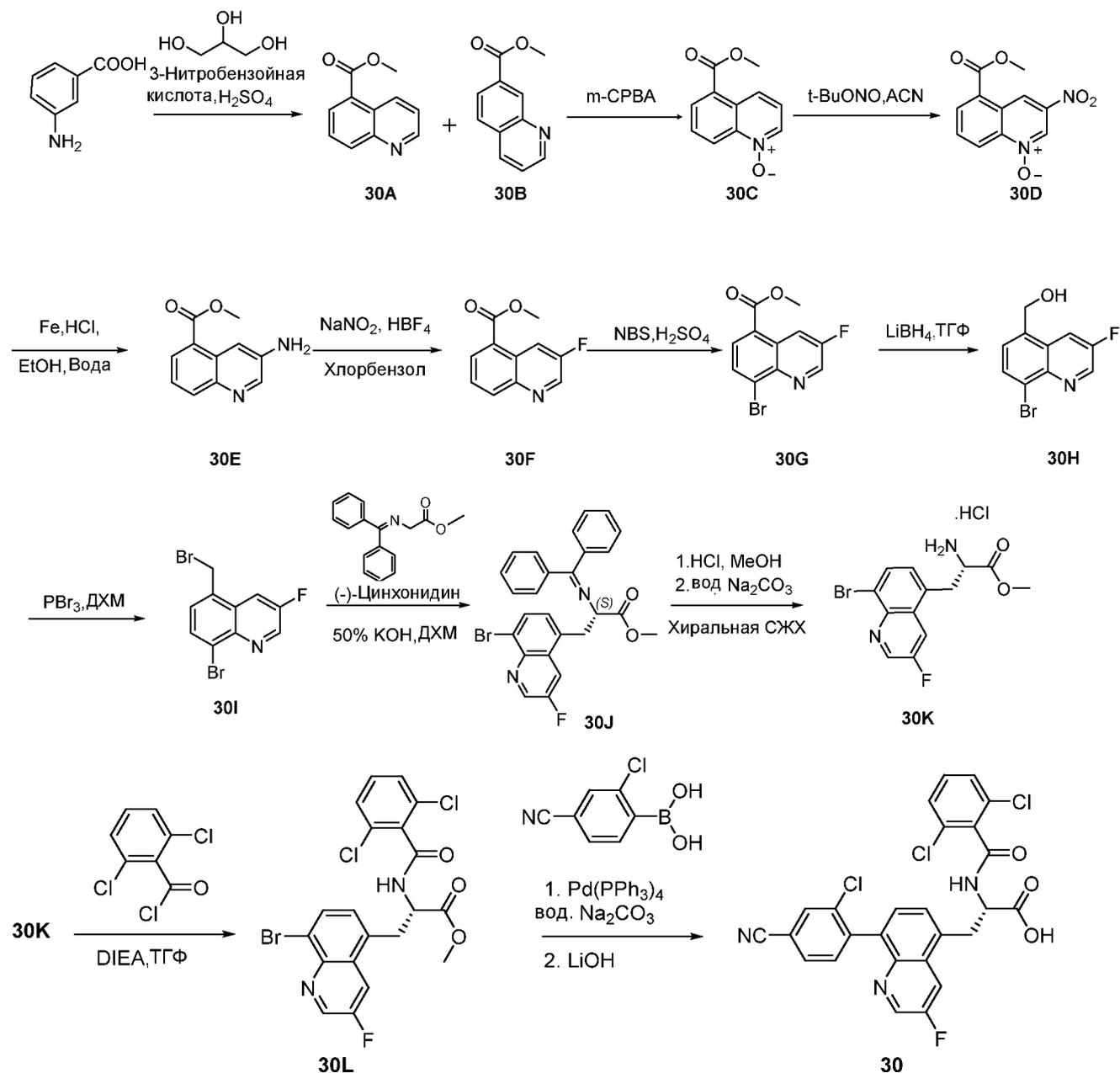
согласно способу, представленному для синтеза соединения **1**, начиная с **29B**. МС (m/z) 606,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 9,30 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,18 – 8,13 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,68 – 7,57 (m, 2H), 7,61 – 7,48 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 4,85 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 14,4, 4,2 Гц, 1H), 3,39 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 1,43 (d, J = 3,7 Гц, 6H).



Пример 30

[0410] Синтез метилхинолин-5-карбоксилата (**30A**): К перемешиваемому раствору 3-нитробензойной кислоты (244,0 г, 1,46 моль) в конц. H₂SO₄ (750 мл) добавляли глицерин (1,17 л, 15,33 моль) и 3-аминобензойную кислоту (500,0 г, 3,65 моль). Полученную реакционную смесь нагревали до 150 °С в течение 7 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и подвергали воздействию метанола (5,0 л), и полученную реакционную смесь нагревали до кипения в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили ледяной водой и нейтрализовали твердым Na₂CO₃. Водный слой экстрагировали ЭА (4 л x 2), органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием ЭА/ петролейного эфира с получением **30A**.

[0411] Синтез 5-(метоксикарбонил)хинолин-1-оксида (**30C**): *m*-CPBA (604,8 г, 2,19 моль) добавляли к раствору соединения **30A** (205,0 г, 1,095 моль) в хлороформе (4,1 л) при 0 °С. Полученную реакционную смесь оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали добавлением ДХМ. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Соединение очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием 5% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением **30C**.



[0412] Синтез 5-(метоксикарбонил)-3-нитрохинолин 1-оксида (**30D**): *t*-BuONO (708,1 мл, 5,9 моль) добавляли к раствору соединения **30C** (120,0 г, 0,59 моль) в ацетонитриле (6,0 л) при КТ, и полученную реакционную смесь нагревали до 100 °С в автоклаве в

течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали под пониженным давлением. Соединение промывали ЭА с получением соединения **30D**.

[0413] Синтез метил-3-аминохиолин-5-карбоксилата (**30E**): Порошок Fe (39,38 г, 0,705 моль) и конц. HCl (50,0 мл) добавляли к раствору соединения **30D** (25,0 г, 0,1 моль) в смеси этанола (500 мл) и воды (500 мл) при 70 °С, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через целит, концентрировали под пониженным давлением и экстрагировали добавлением ДХМ. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Соединение очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием 50% ЭА в петролейном эфире в качестве элюента с получением **30E**.

[0414] Синтез метил-3-фторхиолин-5-карбоксилата (**30F**): Раствор нитрита натрия (13,64 г, 0,197 моль) в воде (60,0 мл) добавляли к раствору соединения **30E** (20,0 г, 0,0989 моль) в 50% HBF₄ (200 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали под вакуумом. Отфильтрованное соединение добавляли к хлорбензолу, и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 125 °С в течение 2 ч. Хлорбензол удаляли при помощи дистилляции с получением вещества, которое растворяли в ДХМ и воде. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Соединение очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием 4-5% ЭА в петролейном эфире в качестве элюента с получением **30F**.

[0415] Синтез метил-8-бром-3-фторхиолин-5-карбоксилата (**30G**): NBS (41,89 г, 0,243 моль) добавляли к перемешиваемому раствору **30F** (25,0 г, 0,121 моль) в H₂SO₄ (500,0 мл) при 0 °С, и полученную реакционную смесь оставляли для нагревания до КТ и оставляли для перемешивания на 24 ч. Реакционную смесь выливали на ледяную крошку, и полученное твердое вещество фильтровали и высушивали под пониженным давлением с получением соединения **30G**.

[0416] Синтез (8-бром-3-фторхиолин-5-ил)метанола (**31H**): К перемешиваемому раствору **30G** (26,0 г, 0,091 моль) в ТГФ (260 мл) медленно добавляли 2М LiBH₄ в ТГФ (137 мл, 0,274 моль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до 40 °С в течение 2 ч, затем охлаждали до 0 °С, гасили ледяной водой и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли вод. 2 н. HCl (pH 4-5) и нагревали до 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и подщелачивали насыщ. раствором NaHCO₃ (pH 8-9), экстрагировали добавлением ДХМ (250 мл x 2). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Соединение промывали пентаном с получением **31H**.

[0417] Синтез 8-бром-5-(бромметил)-3-фторхинолина (**30I**): PBr_3 (48,5 г, 0,179 моль) добавляли к перемешиваемому раствору **31H** (23,0 г, 0,0897 моль) в ДХМ (230 мл) при 0 °С, смесь оставляли для нагревания до КТ и оставляли для перемешивания в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, охлаждали до 0 °С и подщелачивали насыщ. раствором Na_2CO_3 (рН 8-9) с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением **30I**.

[0418] Синтез метил-(S)-3-(8-бром-3-фторхинолин-5-ил)-2-((дифенилметилден)амино)пропаноата (**30J**): К перемешиваемому раствору метил-2-((дифенилметилден)амино)ацетата (16,6 г, 0,0655 моль) в ДХМ (500 мл) добавляли (-)-цинхонидин (1,93 г, 0,0065 моль) при КТ. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли раствор КОН (50%) (133 мл) и **30I** (23,0 г, 0,0721) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и перемешивали в течение 15 минут. После промывания водой и ЭА объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали через Целит, промывали ЭА и концентрировали под пониженным давлением с получением **30J**.

[0419] Синтез свободного основания метил-(S)-2-амино-3-(8-бром-3-фторхинолин-5-ил)пропаноата (**30K**): 4М HCl в 1,4-диоксане (720 мл) добавляли к перемешиваемому раствору **30J** (60 г, 0,1221 моль) в метаноле (420 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ на 36 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, растворяли в воде (100 мл) и промывали ЭА (100 мл x 2 л). Водный слой отделяли и подщелачивали (рН~8) при помощи насыщ. Na_2CO_3 и экстрагировали добавлением ДХМ (500 мл X 5). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением **30K**.

[0420] Хиральная очистка гидрохлорида метил-(S)-2-амино-3-(8-бром-3-фторхинолин-5-ил)пропаноата (**30K**): **30K** обогащали требуемым энантиомером при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 50% соразтворителя (0,5% ТЭА в IPA), при скорости потока 100 мл/мин, с использованием колонки Chiralpak IC (30x250 мм), 5 мкм.

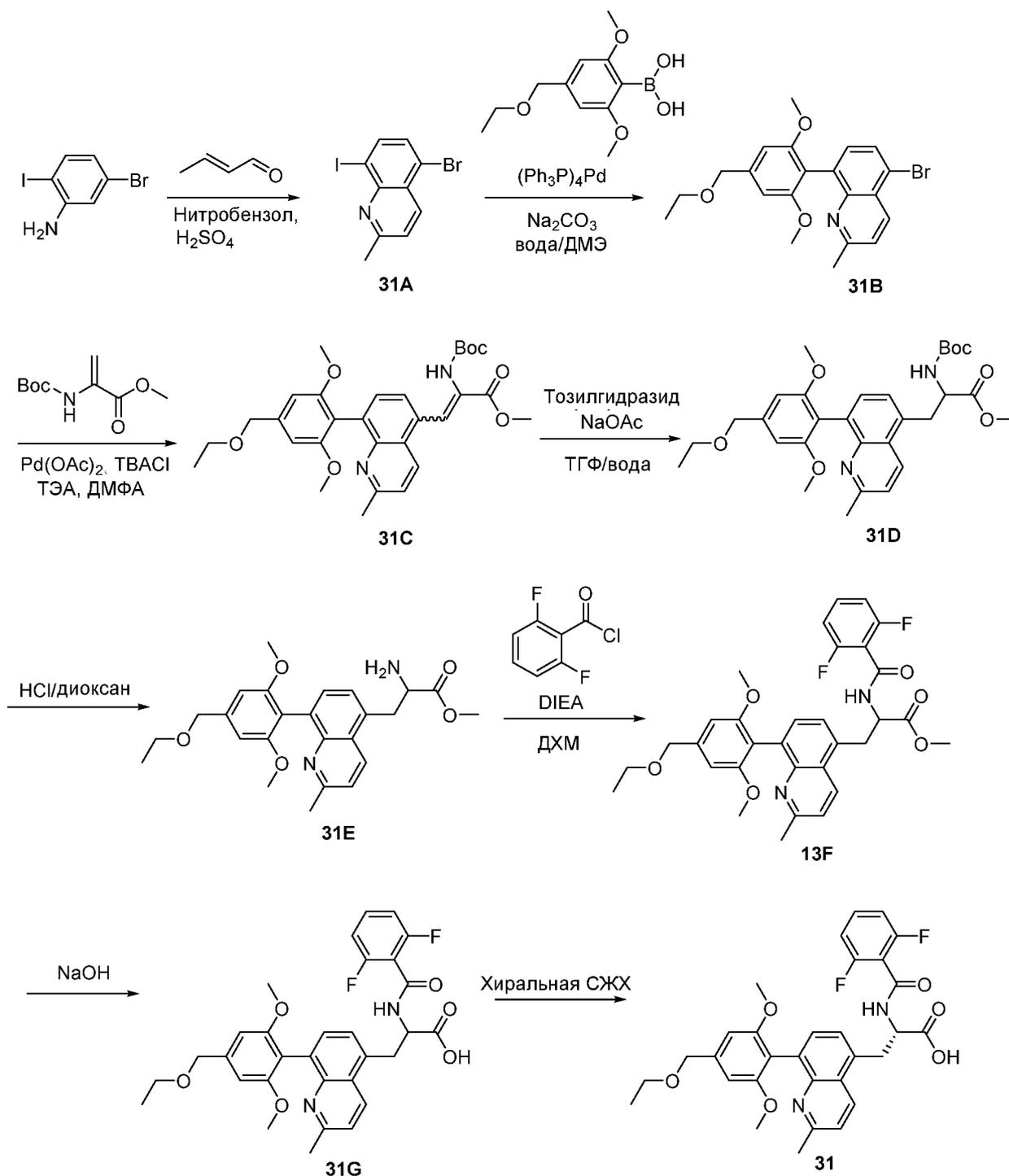
[0421] Синтез гидрохлорида метил-(S)-2-амино-3-(8-бром-3-фторхинолин-5-ил)пропаноата (**30K**): Свободный амин растворяли в ДХМ (300 мл) и подвергали воздействию 4М HCl в 1,4-диоксане (100 мл) при 0 °С, и реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 30 мин, затем концентрировали под пониженным давлением с получением **30K** в виде соли HCl.

[0422] Синтез метил-(S)-3-(8-бром-3-фторхиолин-5-ил)-2-(2,6-дихлорбензамидо)пропаноата (**30L**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F**, начиная с **30K** и 2,6-дихлорбензоилхлорида.

[0423] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)-3-фторхиолин-5-ил)-2-(2,6-дихлорбензамидо)пропановой кислоты (**30**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3B** и **3**, начиная с **30L**. MS (m/z) 542,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,24 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 3H), 4,87 (s, 1H), 3,69 (dd, J = 14,6, 4,2 Гц, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H).

Пример 31

[0424] Синтез 5-бром-8-йод-2-метилхиолина (**31A**): К перемешиваемому раствору 2-йод-5-броманилина (5 г, 17 ммоль) в нитробензоле (1,7 мл) и 75% H₂SO₄ (15 мл) добавляли бут-2-енал (2,35 г, 34 ммоль) при КТ и затем медленно нагревали до 150 °С в течение 3 ч. Внимание: высокоэкзотермическая реакция. Смесь охлаждали до КТ и выливали в ледяную воду при поддержании температуры ниже 10 °С. pH доводили до ~12 при помощи тверд. КОН, и собирали полученное вещество. Указанное вещество трижды промывали водой, затем разбавляли в этилацетате и фильтровали. Органический раствор концентрировали, затем очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя линейным градиентом 5-100% ДХМ/гексаны, с получением **31A**.



[0425] Синтез 5-бром-8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)-2-метилхинолина (**31B**): К перемешиваемому раствору соединения **31A** (850 мг, 2,44 ммоль) и (4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)бороновой кислоты (586 мг, 2,44 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (12 мл) добавляли 2М карбонат натрия в воде (2,44 мл, 4,9 ммоль), и реакционную смесь дегазировали сухим азотом. К указанному добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (141 мг, 0,12 ммоль), реакционную смесь запечатывали, и ее нагревали до $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором.

Затем ее высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя линейным градиентом 5-50% этилацетат/гексаны, с получением **31B**.

[0426] Синтез метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)-2-метилхинолин-5-ил)акрилата (**31C**): К перемешиваемому раствору **31B** (190 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (4,7 мл) добавляли ацетат палладия(II), и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 30 минут. К указанному добавляли метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)акрилат (230 мг, 1,1 ммоль), хлорид тетрабутиламмония (152 мг, 0,55 ммоль) и триметиламин (0,074 мл, 0,53 ммоль), и реакционную смесь запечатывали и нагревали до 90 °С в течение 3 часов. Ее охлаждали до КТ, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным хлоридом натрия. Ее высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Ее очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя линейным градиентом 5-100% этилацетат/гексаны, с получением соединения **31C**.

[0427] Синтез метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)-2-метилхинолин-5-ил)пропаноата (**31D**): К перемешиваемому раствору **31C** (150 мг, 0,28 ммоль) и тозилгидразид (781 мг, 4 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 60 °С по каплям добавляли ацетат натрия (609 мг, 4 ммоль) в воде (3 мл), затем реакционную смесь нагревали до кипения в течение ночи. Ее разделяли между этилацетатом и водой, и затем водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали насыщенным хлоридом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Осадок еще дважды подвергали воздействию указанных условий с получением **31D**.

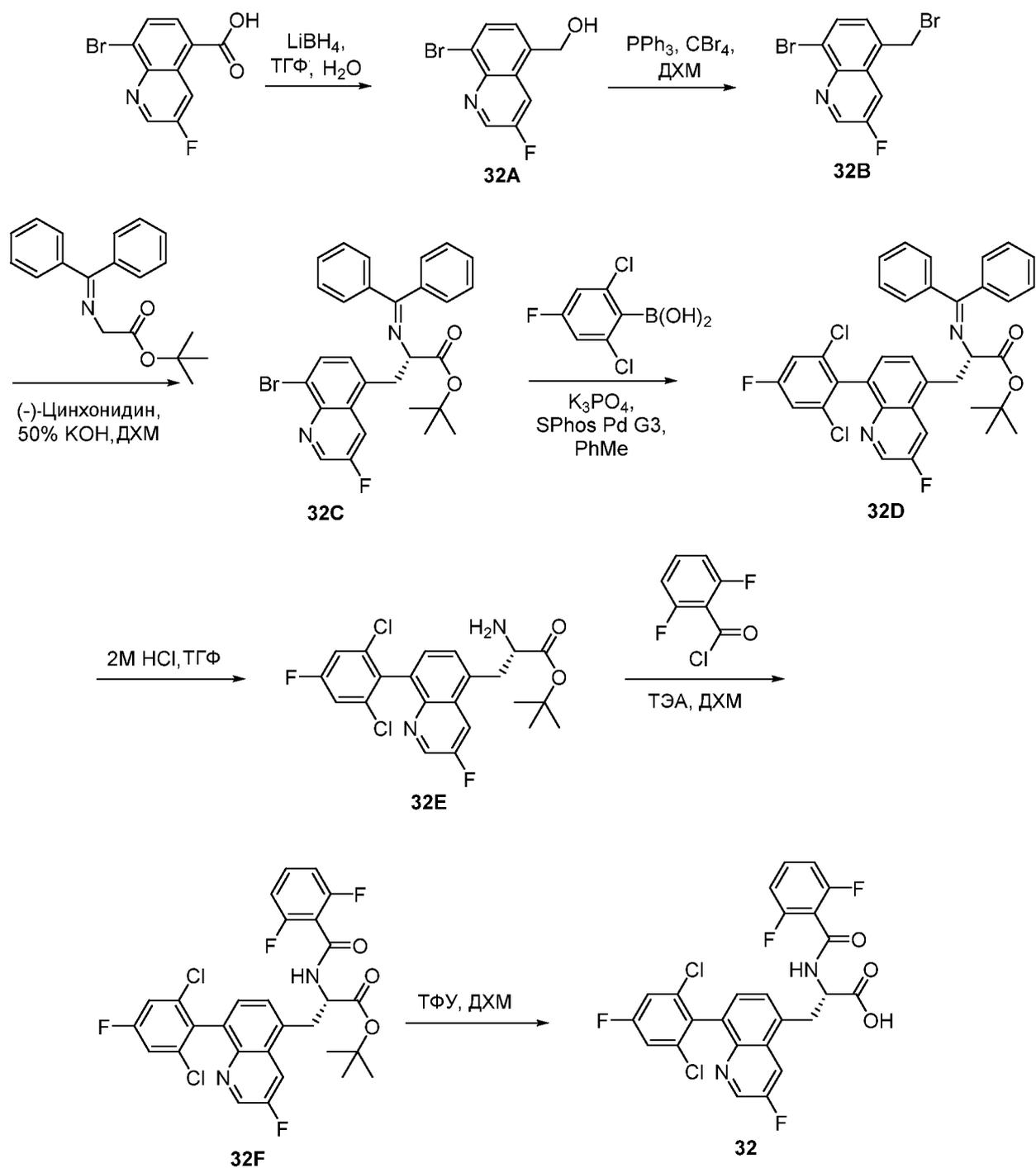
[0428] Синтез дигидрохлорида метил-2-амино-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)-2-метилхинолин-5-ил)пропаноата (**31E**): К перемешиваемому раствору соединения **31D** (150 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли 4М хлорид водорода в диоксане (0,7 мл, 1,8 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи при КТ. Ее разбавляли ЭА, и полученные твердые вещества собирали путем растирания в порошок с получением **31E**.

[0429] Синтез метил-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)-2-метилхинолин-5-ил)пропаноата (**31F**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F**, начиная с **31E** и 2,6-дифторбензоилхлорида.

[0430] Синтез 2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил) - 2-метилхинолин-5-ил)пропановой кислоты (**31G**): Синтезировали при помощи метода с гидроксидом натрия с получением **31G**.

[0431] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)-2-метилхинолин-5-ил)пропановой кислоты (**31**): 2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этокси метил)-2,6-диметоксифенил)-2-метилхинолин-5-ил)пропановую кислоту (**31G**) разделяли на два ее энантиомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 20% соразтворителя MeOH/DEA на колонке IC SFC с получением требуемого энантиомера **31H** в виде второго элюируемого пика. MS (m/z) 565,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 9H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 32



[0432] Синтез (8-бром-3-фторхинолин-5-ил)метанола (**32A**): Колбу, содержащую метил-8-бром-3-фторхинолин-5-карбоксилат (1,06 г, 3,73 ммоль) в ТГФ (19 мл), продували N_2 , и затем одной порцией добавляли LiBH_4 (813 мг, 37,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч, реакционную смесь охлаждали до $0\text{ }^\circ\text{C}$ и добавляли воду (6 мл), и затем по каплям добавляли 1М HCl (84 мл). Реакционную смесь нагревали до $40\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2,5 часов и затем охлаждали до КТ перед разбавлением водой и ЭА. Водный слой экстрагировали, и органический слой высушивали над безводным MgSO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество

очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% ЭА в гексанах с получением титульного соединения.

[0433] Синтез 8-бром-5-(бромметил)-3-фторхинолина (**32B**): Трифенилфосфин (1,12 г, 4,27 ммоль) и CBr_4 (1,42 г, 4,27 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору **32A** (729 мг, 2,85 ммоль) в ДХМ (5,7 мл) и перемешивали при КТ в течение 20 мин.

Реакционную смесь затем подвергали хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% ЭА в гексанах с получением титульного соединения.

[0434] Синтез трет-бутил-(S)-3-(8-бром-3-фторхинолин-5-ил)-2-((дифенилметил)амино)пропаноата (**32C**): К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-((дифенилметил)амино)ацетата (270 мг, 0,914 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли (-)-цинхонидин (27 мг, 0,091 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С при помощи ледяной ванны, после чего добавляли 50% вод раствор КОН (1,8 мл) и затем **32B** (321 мг, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной ванне при ее медленном нагревании до КТ. Спустя 3,5 ч реакционную смесь разбавляли водой и ДХМ, и водный слой экстрагировали. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% ЭА в гексанах с получением титульного соединения.

[0435] Синтез трет-бутил-(S)-3-(8-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-3-фторхинолин-5-ил)-2-((дифенилметил)амино)пропаноата (**32D**): **32C** (65 мг, 0,122 ммоль), (2,6-дихлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (51 мг, 0,244 ммоль), K_3PO_4 (91 мг, 0,426 ммоль), SPhos Pd G3 (95 мг, 0,122 ммоль) растворяли в толуоле (2,4 мл) и нагревали до 100 °С в течение 3 часов. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли ЭА и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% ЭА в гексанах с получением титульного соединения.

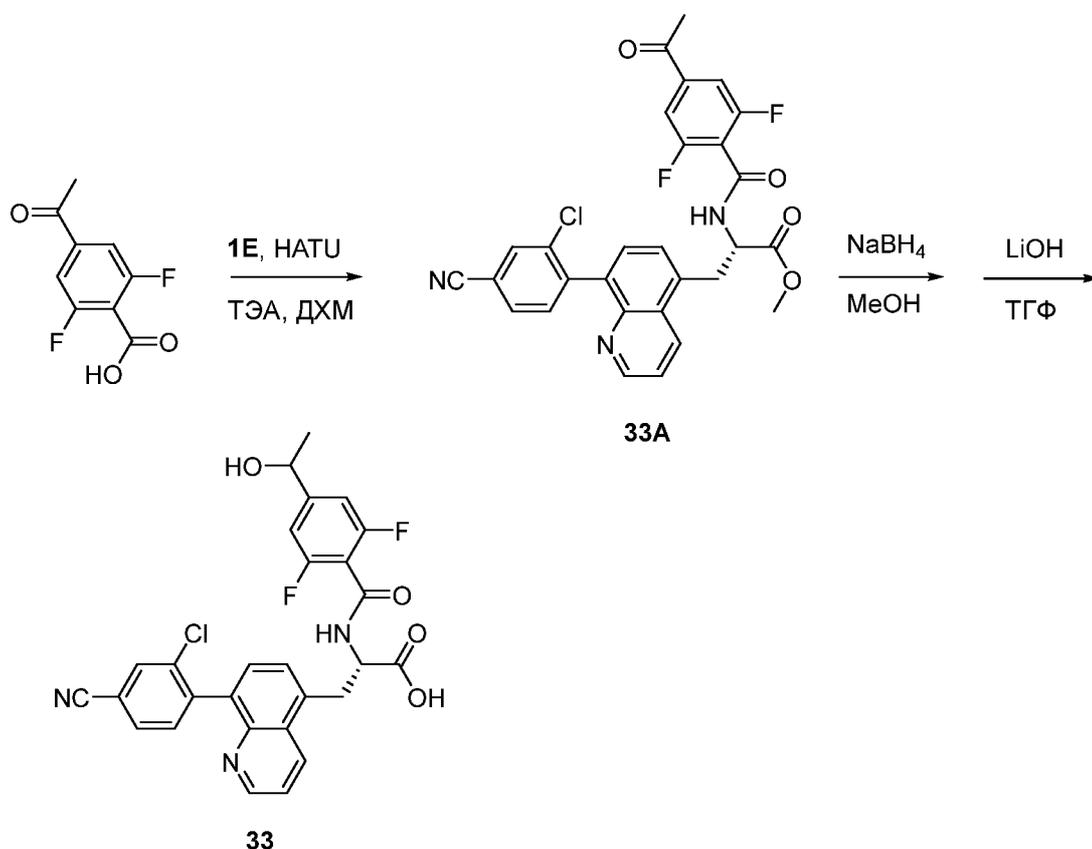
[0436] Синтез трет-бутил-(S)-2-амино-3-(8-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-3-фторхинолин-5-ил)пропаноата (**32E**): 2M HCl (0,43 ммоль, 0,21 мл) добавляли к перемешиваемому раствору **32D** (88,2 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (0,84 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов, добавляли насыщ. $NaHCO_3$ и ЭА. Водный слой экстрагировали, и органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-90% ЭА в гексанах с 1% ТЭА с получением титульного соединения.

[0437] Синтез трет-бутил-(S)-3-(8-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-3-фторхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**32F**): К перемешиваемому раствору **32E** (36,6 мг, 0,081 ммоль) в ДХМ (0,54 мл) добавляли ТЭА (23 мкл, 0,161 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, после чего по каплям добавляли 2,6-дифторбензоилхлорид (15 мкл,

0,121 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1,25 ч, добавляли воду и ДХМ. Водный слой экстрагировали, и органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% ЭА в гексанах с получением титульного соединения.

[0438] Синтез (S)-3-(8-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-3-фторхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропановой кислоты (**32**): ТФУ (0,12 мл, 1,61 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору **32F** (47,9 мг, 0,081 ммоль) в ДХМ (0,40 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 часов, добавляли дополнительное количество ТФУ (0,06 мл, 0,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще часа при КТ, и затем концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи преп ВЭЖХ с использованием 0-100% MeCN в воде с 1% ТФУ с получением титульного соединения. МС (m/z) 537,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,45 (dd, J = 10,5, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,5, 6,5, 1,9 Гц, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 4,82 (ddd, J = 10,2, 8,1, 4,5 Гц, 1H), 3,78-3,55 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 14,7, 10,3 Гц, 1H).

Пример 33



[0439] Синтез метил-(S)-2-(4-ацетил-2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)пропаноата (**33A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A**, начиная с **1E** и 4-ацетил-2,6-дифторбензойной кислоты.

[0440] (2S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гидроксиэтил)бензамидо)пропановая кислота (**33**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **24B** и **16**, начиная с **33A**. МС (m/z) 563,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,63 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,50 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 34

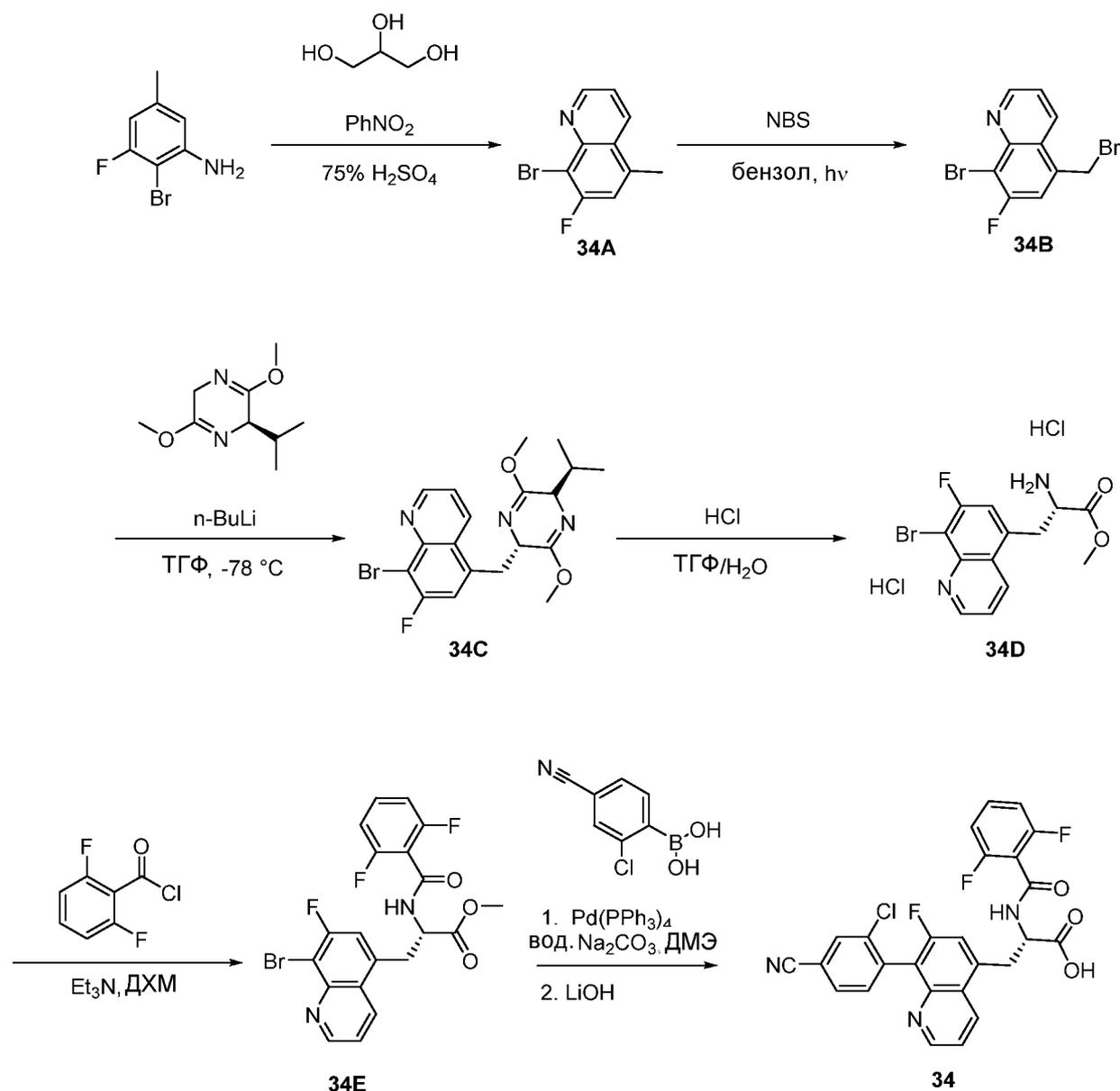
[0441] Синтез 8-бром-7-фтор-5-метилхинолина (**34A**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1A** в Примере 1, начиная с 2-бром-3-фтор-5-метиланилина. МС (m/z) 240,0 [M+H]⁺.

[0442] Синтез 8-бром-5-(бромметил)-7-фторхинолина **34B**: титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1B** в Примере 1, начиная с **34A**. МС (m/z) 317,9 [M+H]⁺.

[0443] Синтез 8-бром-7-фтор-5-(((2S,5S)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)хинолина (**34C**): Раствор (R)-2-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина (0,365 мл, 2,04 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждали до -78 °С при перемешивании и при положительном давлении азота. К смеси по каплям добавляли n-BuLi (0,98 мл, 1,6 М, 1,57 ммоль). Затем добавляли раствор **34B** (497 мг, 1,57 ммоль) в виде раствора ТГФ (1,0 М). Спустя 30 минут, реакционную смесь удаляли из охлаждающей ванны, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, и оставляли для нагревания до КТ при тщательном перемешивании. Полученную смесь дважды экстрагировали ЭА, и объединенный органический слой концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% ЭА в гексанах с получением титульного соединения. МС (m/z) 422,1 [M+H]⁺.

[0444] Синтез дигидрохлорида метил-(S)-2-амино-3-(8-бром-7-фторхинолин-5-ил)пропаноата (**34D**): К перемешиваемому раствору **34C** (380 мг, 0,9 ммоль) в ТГФ (3,6 мл) добавляли 2М водную хлористоводородную кислоту (2,7 мл, 5,4 ммоль). Спустя 3 ч, реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением

титульного соединения (в виде смеси с гидрохлорида сложного метилового эфира валина), которое использовали далее без дальнейшей очистки. МС (m/z) 327,0 [M+H]⁺.

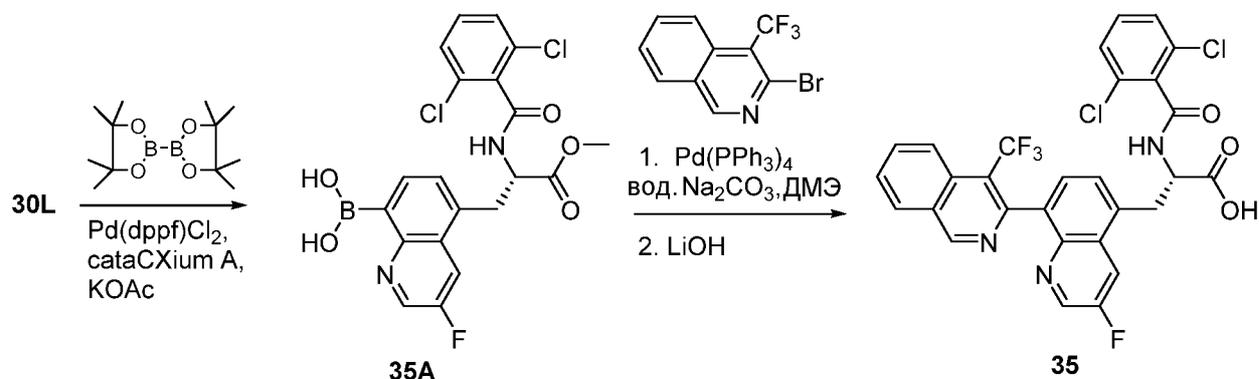


[0445] Синтез Метил-(S)-3-(8-бром-7-фторхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**34E**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F** в Примере 1, начиная с **34**. МС (m/z) 467,0 [M+H]⁺.

[0446] Синтез (2S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)-7-фторхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропановой кислоты (**34**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3B** и **3**, начиная с **34E**. МС (m/z) 510,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,27 (dd, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 8,87 (dt, J = 3,9, 1,8 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,24 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,95 (ddd, J = 7,9, 4,2, 1,7 Гц, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 3H), 7,49 (ttt, J = 8,7, 6,6, 2,3 Гц, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 4,82 (dddd, J =

10,8, 8,4, 4,2, 2,2 Гц, 1H), 3,85 (ddd, J = 18,1, 14,5, 4,1 Гц, 1H), 3,42 (ddd, J = 19,5, 14,6, 10,8 Гц, 1H).

Пример 35



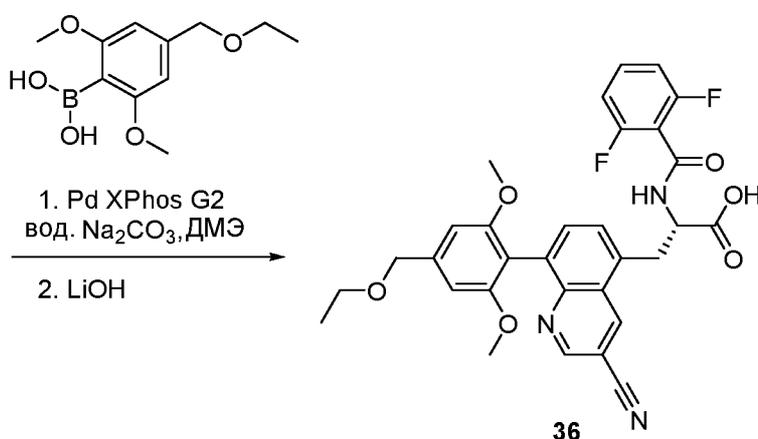
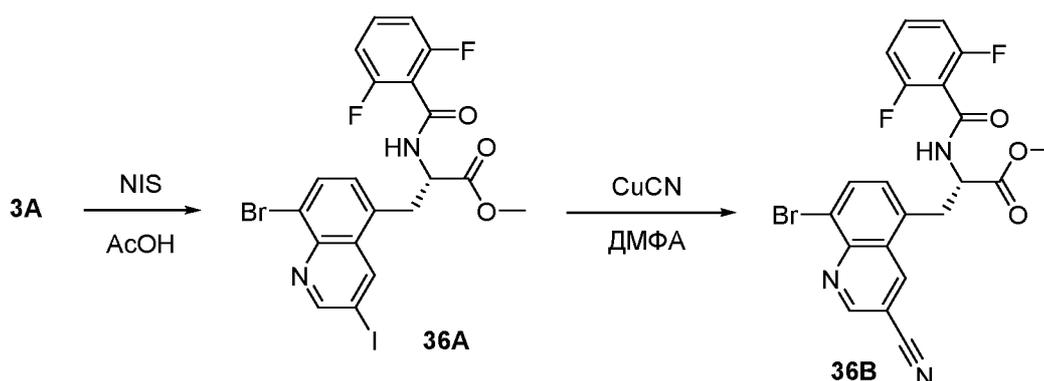
[0447] Синтез (S)-(5-(2-(2,6-дихлорбензамидо)-3-метокси-3-оксопропил)-3-фторхинолин-8-ил)бороновой кислоты (**35A**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5A**, начиная с **30L**.

[0448] Синтез (S)-2-(2,6-дихлорбензамидо)-3-(3-фтор-8-(4-(трифторметил)зохинолин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**35**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4C** и **4**, начиная с **35A** и 3-бром-4-(трифторметил)изохинолина (**71B**). МС (m/z) 601,9 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,60 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 9,29 (dd, J = 14,2, 8,4 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 3,4, 2,8 Гц, 1H), 8,46 (ddd, J = 10,1, 6,9, 2,8 Гц, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 4,85 (dtd, J = 23,5, 9,2, 4,5 Гц, 1H), 3,69 (dt, J = 14,4, 4,4 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 14,6, 10,1 Гц, 1H).

Пример 36

[0449] Синтез метил-(S)-3-(8-бром-3-йодхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**36A**): Раствор **3A** (300 мг, 0,67 ммоль) в AcOH (2,5 мл) подвергали воздействию N-йодсукцинимид (300 мг, 1,34 ммоль) и перемешивали при 70 °C в течение 24 ч. Добавляли второе количество N-йодсукцинимид (300 мг, 1,34 ммоль) и продолжали перемешивание при 70 °C в течение еще 24 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок растворяли в ДХМ, и промывали насыщенным водным NaHCO₃, дважды подвергая водный слой обратной экстракции с ДХМ. Объединенные органические слои адсорбировали на силикагеле для очистки при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% ЭА в гексанах с получением титульного соединения. МС (m/z) 575,0 [M+H]⁺.

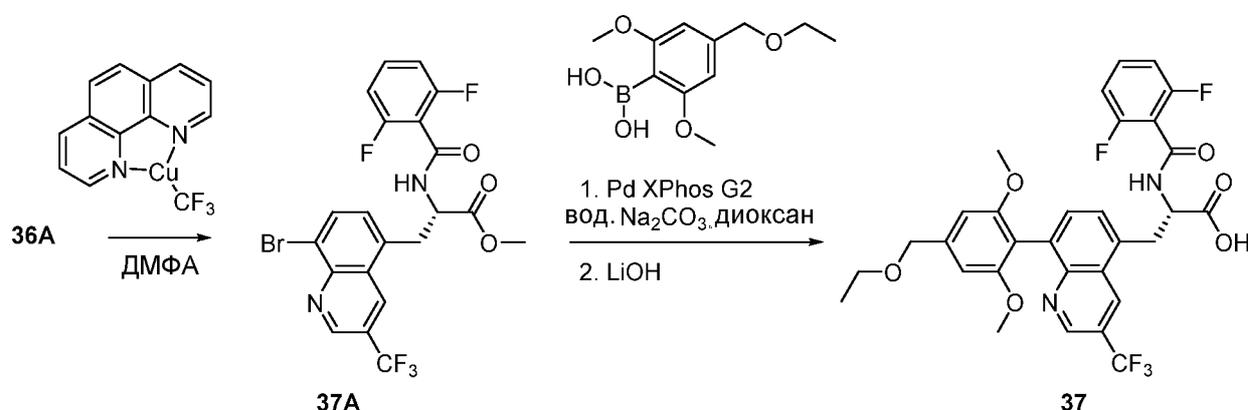
[0450] Синтез метил-(S)-3-(8-бром-3-цианохинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**36B**): Суспензию **36A** (50 мг, 0,087 ммоль) и цианид меди (12 мг, 0,130 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) перемешивали при 135 °С под микроволновым излучением в течение 30 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ, разбавляли ЭА и насыщенным водным NaCl, и фильтровали через целит. Фазы разделяли, и водный слой дополнительно дважды экстрагировали ЭА. Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением, и полученный осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% ЭА в гексанах с получением титульного соединения. МС (m/z) 474,0 [M+H]⁺.



[0451] Синтез (S)-3-(3-циано-8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропановой кислоты (**36**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **18**, начиная с **36B**. МС (m/z) 576,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,27 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,21 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,02 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,49 (tt, J = 8,4, 6,6 Гц, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,71 (q, J = 1,3 Гц, 2H), 4,82 (ddd, J = 10,0, 8,2, 4,5 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,61 - 3,45 (m, 9H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 37

[0452] Синтез метил-(S)-3-(8-бром-3-(трифторметил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор бензамидо)пропаноата (**37A**): Флакон наполняли **36A** (50 мг, 0,087 ммоль) и (1,10-фенантролин)(трифторметил)медью(I) (98 мг, 0,313 ммоль), запечатывали крышкой с диафрагмой, и продували азотом в течение 15 мин. Добавляли ДМФА (1 мл, предварительно дегазированный путем барботирования азотом в течение 15 мин), и смесь тщательно перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли ЭА и фильтровали через целит. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным NaHCO₃, и водный слой дважды подвергали обратной экстракции с ЭА. Объединенные органические слои адсорбировали на силикагель для хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% ЭА в гексанах с получением титульного соединения. МС (m/z) 517,1 [M+H]⁺.



[0453] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметокси фенил)-3-(трифторметил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**37**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **18**, начиная с **37A**. МС (m/z) 619,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,08 - 9,06 (m, 1H), 8,97 (dd, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,50 (tt, J = 8,5, 6,6 Гц, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,72 (q, J = 1,3 Гц, 2H), 4,78 (ddd, J = 9,7, 8,0, 4,6 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,77 (dd, J = 14,8, 4,6 Гц, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 9H), 1,22 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

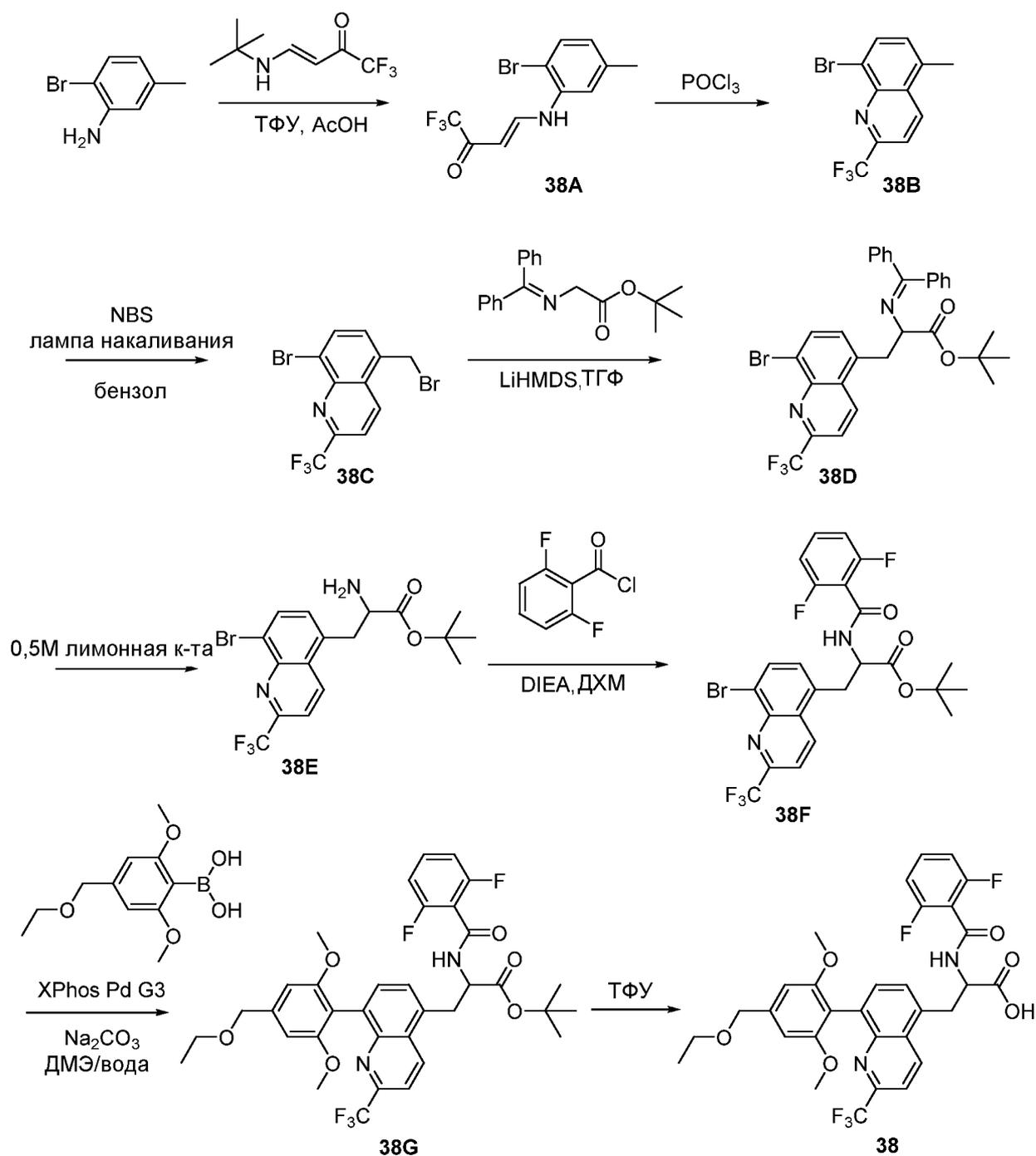
Пример 38

[0454] Синтез 4-((2-бром-5-метилфенил)амино)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-она (**38A**): К перемешиваемому раствору 2-бром-5-метиланилина (2,149 г, 12 ммоль) и 4-(трет-бутиламино)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-она (2,05 г, 10,5 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (4 мл) добавляли ТФУ (4 мл), и реакционную смесь нагревали до 75 °С в течение 16 часов. Ее охлаждали до КТ, выливали в воду, и твердые вещества собирали путем фильтрации с получением **38A**.

[0455] Синтез 8-бром-5-метил-2-(трифторметил)хинолина (**38B**): К перемешиваемой суспензии соединения **38A** (2,81 г, 9,1 ммоль) в гептане (9 мл) добавляли POCl₃ (0,855

мл, 9,12 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение ночи. Ее выливали в раствор 2М карбоната натрия в воде. Ее дважды экстрагировали при помощи этилацетата, и объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Ее очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя линейным градиентом 1-20% этилацетат/гексаны, с получением **38В**.

[0456] Синтез 8-бром-5-(бромметил)-2-(трифторметил)хинолина (**38С**): К перемешиваемому раствору **38В** (1,32 г, 4,6 ммоль) в бензоле (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,97 г, 5,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали до кипения под рабочей вольфрамовой лампой в течение 16 часов. Ее охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате и дважды промывали водой и один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Ее очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя линейным градиентом 5-70% ДХМ/гексаны, с получением соединения **38С**.



[0457] Синтез трет-бутил-3-(8-бром-2-(трифторметил)хинолин-5-ил)-2-((дифенил метил)амино)пропаноата (**38D**): Перемешиваемый раствор трет-бутил-2-((дифенилметил)амино)ацетата (260 мг, 0,88 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) под сухим азотом охлаждали до -78°C . 1М Гексаметилдисилазид лития в ТГФ (0,968 мл, 0,968 ммоль) добавляли по каплям, затем реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 15 минут. К указанному раствору **38C** (357 мг, 0,97 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли, и реакционную смесь оставляли для нагревания до КТ и перемешивания в течение 16 часов. Ее гасили добавлением насыщенного хлорида аммония и разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали при

помощи этилацетата, и объединенные органические вещества промывали насыщенным хлоридом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Ее очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя линейным градиентом 5-50% этилацетат/гексаны, с получением соединения **38D**.

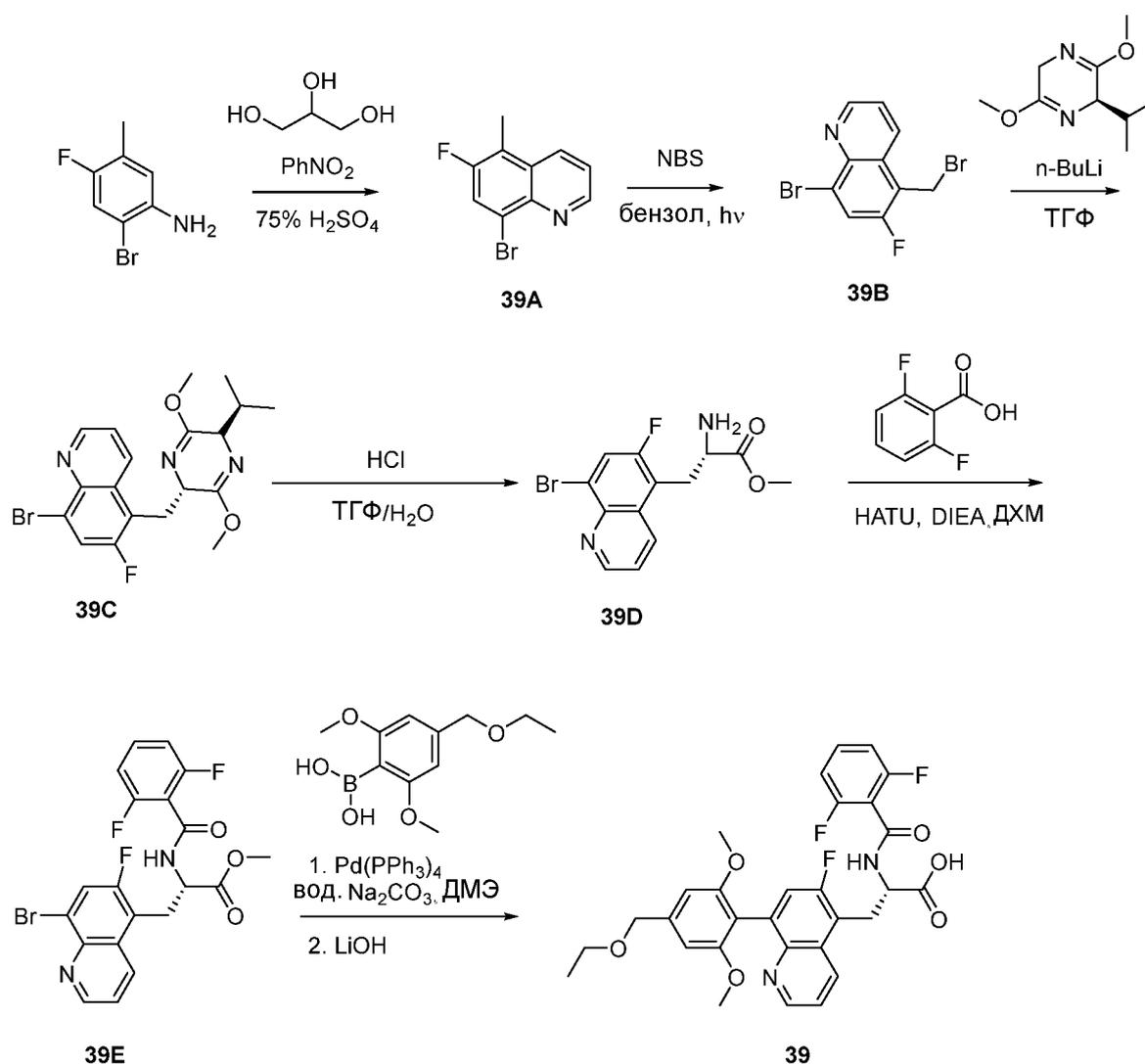
[0458] Синтез трет-бутил-2-амино-3-(8-бром-2-(трифторметил)хинолин-5-ил)пропаноата (**38E**): К перемешиваемому раствору соединения **38D** (335 мг, 0,57 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли 0,5М лимонной кислоты в воде (5,7 мл, 2,87 ммоль), и реакцию смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч при КТ. Ее разбавляли водой, и один раз промывали диэтиловым эфиром. Водный слой подвергали воздействию 1М гидроксида натрия в воде до достижения pH ~8, и ее дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **38E**.

[0459] Синтез трет-бутил-3-(8-бром-2-(трифторметил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**38F**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1F**, начиная с **38E** и 2,6-дифторбензоилхлорида.

[0460] Синтез трет-бутил-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)-2-(трифторметил)хинолин-5-ил)пропаноата (**38G**): К раствору **38F** (187 мг, 0,33 ммоль) и (4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)бороновой кислоты (104 мг, 0,44 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл) добавляли 2М карбонат натрия в воде (0,5 мл, 0,67 ммоль), и реакцию смесь дегазировали азотом. К указанному XPhos Pd G3 (14 мг, 0,017 ммоль) добавляли, реакцию смесь запечатывали, и ее нагревали до 85 °С в течение 1 ч. Ее охлаждали до КТ и очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя линейным градиентом 1-10% MeOH/ДХМ, с получением **38G**.

[0461] Синтез 2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметокси фенил)-2-(трифторметил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**38**): К раствору **38G** (214 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (723 мг, 6 ммоль), и реакцию смесь оставляли для перемешивания при КТ на 4 часа. Ее концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением **38**. MS (m/z) 619,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,48 (tt, J = 8,4, 6,5 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 7,5 Гц, 2H), 6,72 (q, J = 1,3 Гц, 2H), 4,77 (ddd, J = 10,1, 8,0, 4,5 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 0,7 Гц, 2H), 3,76 (dd, J = 14,7, 4,5 Гц, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 8H), 3,44 (dd, J = 14,8, 10,1 Гц, 1H), 1,20 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 39



[0462] Синтез 8-бром-6-фтор-5-метилхинолина (**39A**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1A** в Примере 1, с использованием 2-бром-4-фтор-5-метиланилина. МС (m/z) 240,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0463] Синтез 8-бром-5-(бромметил)-6-фторхинолина (**39B**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1B** в Примере 1, с использованием **39A**. МС (m/z) 317,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

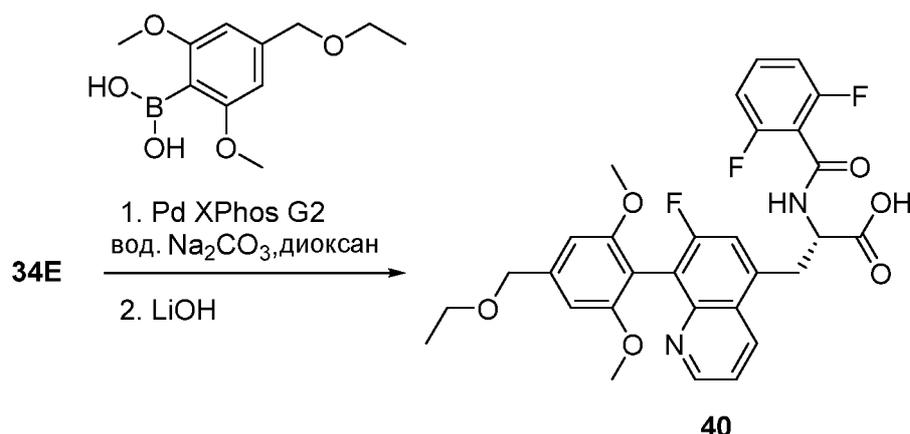
[0464] Синтез 8-бром-6-фтор-5-(((2S,5S)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)хинолина (**39C**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **34C4**, с использованием **39B**. МС (m/z) 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0465] Синтез Метил-(S)-2-амино-3-(8-бром-6-фторхинолин-5-ил)пропаноата (**39D**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **34**, с использованием **39C**. МС (m/z) 327,0 [M+H]⁺.

[0466] Синтез Метил-(S)-3-(8-бром-6-фторхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**39E**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** в Примере 16, с использованием **39D**. МС (m/z) 467,0 [M+H]⁺.

[0467] Синтез (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметокси фенил)-6-фторхинолин-5-ил)пропановой кислоты (**39**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **18**, с использованием **39E**. МС (m/z) 569,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,83 - 8,70 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,5, 7,6 Гц, 2H), 6,75 (s, 2H), 4,77 (td, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,70 - 3,50 (m, 11H), 1,22 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 40



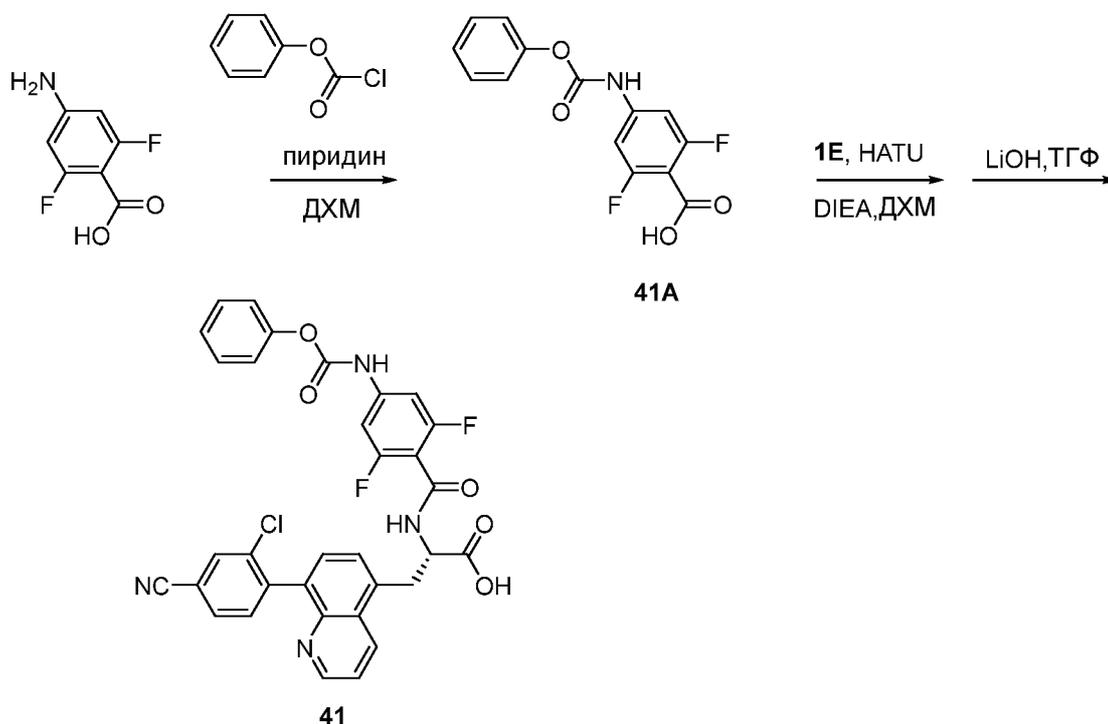
[0468] (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)-7-фторхинолин-5-ил)пропановая кислота (**40**): титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **18**, с использованием **34E**. МС (m/z) 569,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 3,9 Гц, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,7 Гц, 2H), 4,80 (ddd, J = 10,6, 8,1, 4,1 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 14,6, 4,1 Гц, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 8H), 3,43 (dd, J = 14,8, 10,5 Гц, 1H), 1,22 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 41

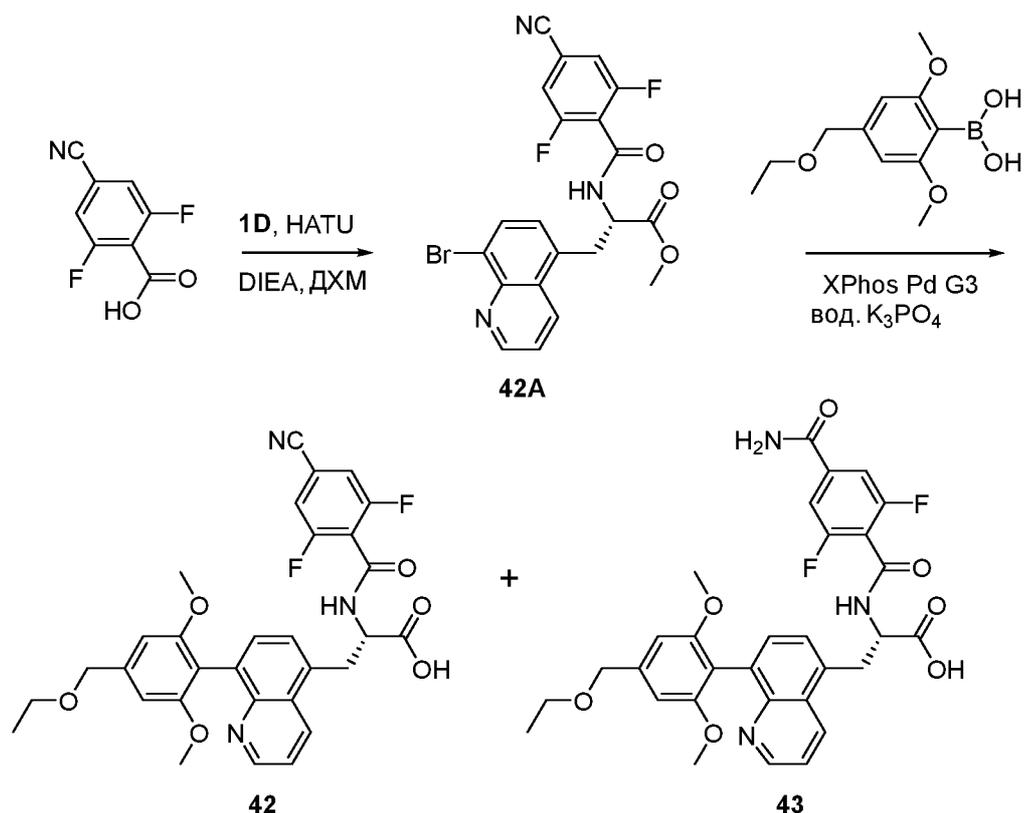
[0469] Синтез 2,6-дифтор-4-((феноксикарбонил)амино)бензойной кислоты (**41A**): К перемешиваемому раствору 4-амино-2,6-дифторбензойной кислоты (504 мг, 2,16 ммоль) в ДХМ добавляли фенилхлорформиат (0,41 мл, 3,24 ммоль) и пиридин (0,87 мл, 10,81

ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 3 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной хроматографии с использованием водного 0,1% ТФУ/MeCN в качестве элюента.

[0470] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((феноксикарбонил)амино)бензамидо)пропановой кислоты (**41**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **41A** и **1E**. МС (m/z) 686,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,85 – 7,37 (m, 6H), 7,32 – 7,13 (m, 5H), 6,72 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,85—3,75 (m, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 8H), 1,20 (t, J = 7,0 Гц, 3H).



Пример 42 и Пример 43



[0471] Синтез метил-(S)-3-(8-бромхинолин-5-ил)-2-(4-циано-2,6-дифторбензамидо)пропаноата (**42A**): К перемешиваемому раствору 4-циано-2,6-дифторбензойной кислоты (0,12 г, 0,65 ммоль) в ДХМ добавляли **1D** (0,2 г, 0,65 ммоль), HATU (0,25 г, 0,65 ммоль) и ТЭА (1 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи при КТ. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА в гексанах в качестве элюента.

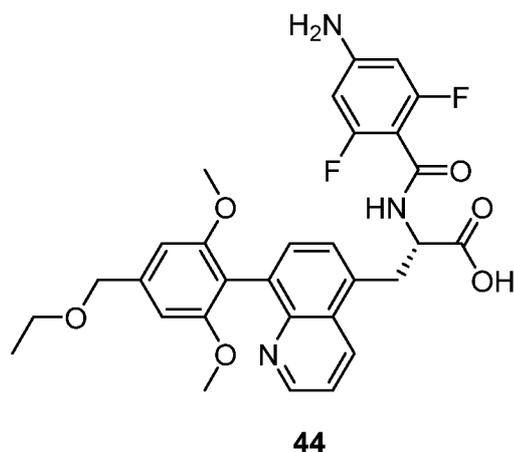
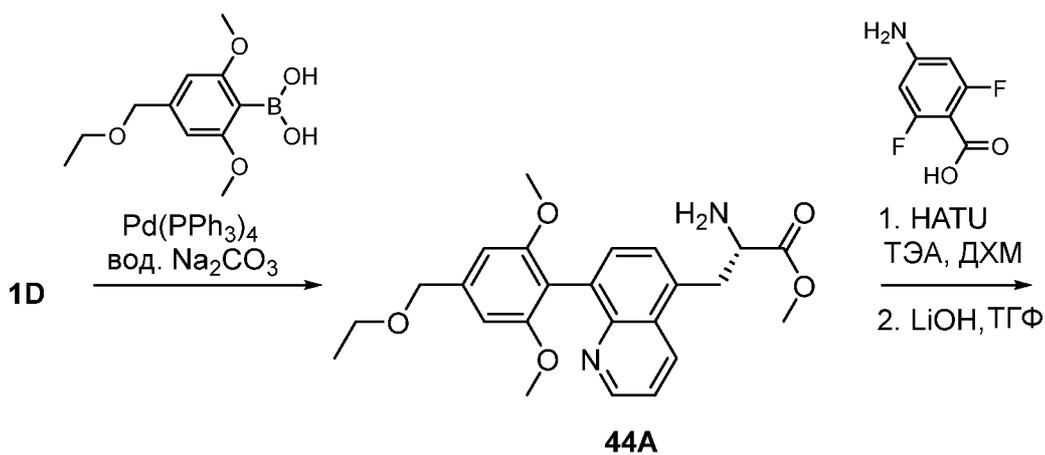
[0472] (S)-2-(4-циано-2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметокси фенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**42**): Во флакон для микроволнового реактора добавляли **42A** (0,24 г, 0,5 ммоль), (4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)бороновую кислоту (200 мг, 0,5 ммоль), XPhos Pd G3 (0,043 г, 0,05 ммоль) и K₃PO₄ (0,21 г, 0,15 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при 120 °С в течение 30 мин. к реакционной смеси добавляли ЭА и воду. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием MeOH и ДХМ в качестве элюента с получением обоих соединений **42** и **43**. МС (m/z) 576,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,68 (dd, J = 14,0, 4,7 Гц, 1H), 3,56 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 7,1 Гц, 6H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

[0473] (S)-2-(4-карбамоил-2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметокси фенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**43**). МС (m/z) 595,5 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,15 (s, 1H), 9,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,74 (dd, J = 4,1, 1,7 Гц, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,01 – 7,73 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,6, 4,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 4,75 (td, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 – 3,61 (m, 1H), 3,55 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,46 – 3,22 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

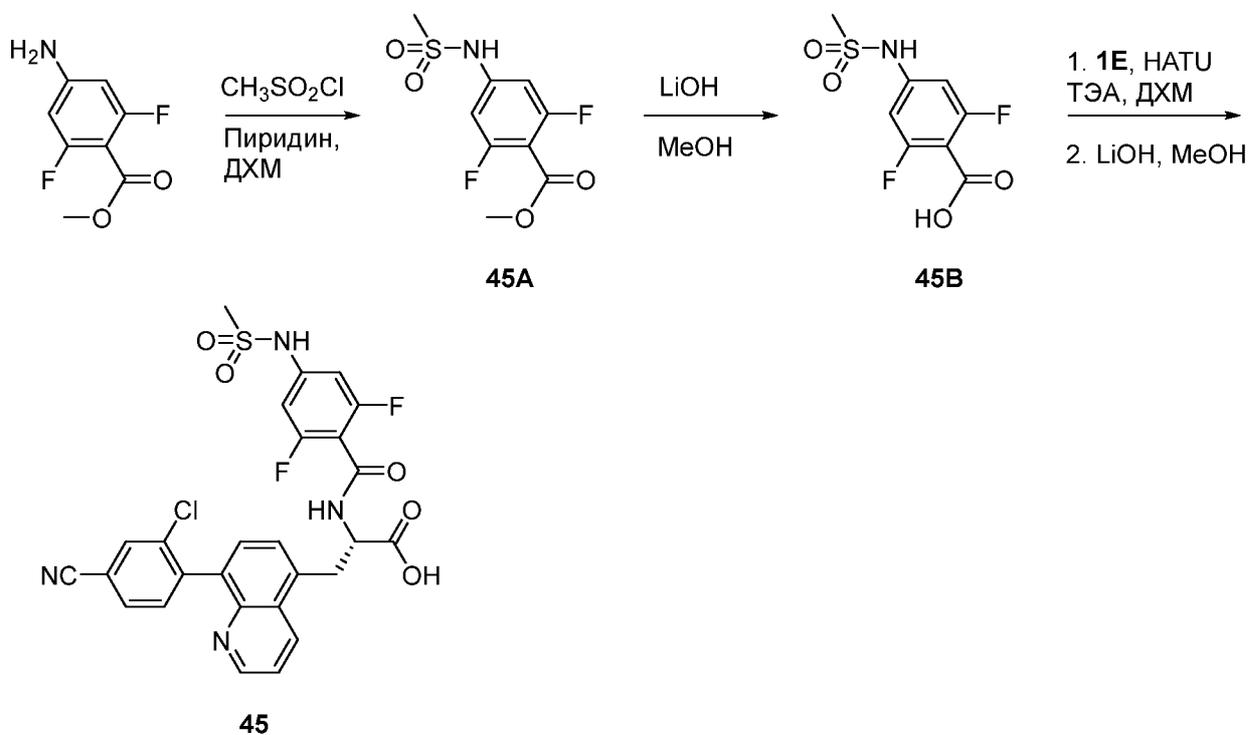
Пример 44

[0474] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)хинолин-5-ил)пропаноата (**44A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **1E**, начиная с (4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)бороновой кислоты.

[0475] (S)-2-(4-амино-2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**44**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **44A** и 4-амино-2,6-дифторбензойной кислоты. МС (m/z) 567,6 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 (s, 2H), 8,67 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 37,5 Гц, 3H), 6,74 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,11 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,81 – 3,65 (m, 1H), 3,58 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 3,55 (d, J = 6,1 Гц, 7H), 1,20 (t, J = 7,0 Гц, 3H).



Пример 45



[0476] Синтез метил-2,6-дифтор-4-(метилсульфонамидо)бензоата (**45A**): К перемешиваемому раствору метил-4-амино-2,6-дифторбензоата (500 мг, 0,3 ммоль) в

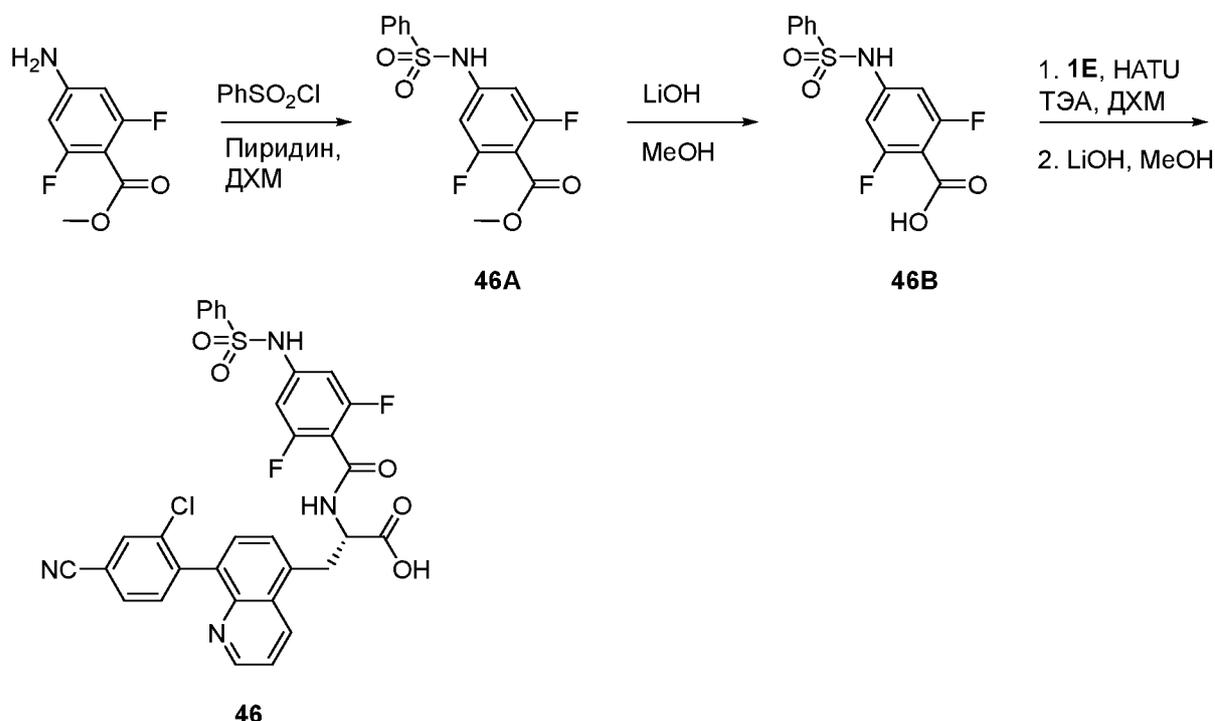
ДХМ добавляли метилсульфонилхлорид (0,31 мл, 0,4 ммоль) и пиридин (1,08 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение при КТ в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли ЭА, промывали 1М НСl, бикарбонатом, соевым раствором, и высушивали, фильтровали и концентрировали. Указанное вещество перекристаллизовывали из ЭА/гексанов с получением титульного соединения.

[0477] Синтез 2,6-дифтор-4-(метилсульфонамидо)бензойной кислоты (**45B**): К перемешиваемому раствору **45A** (534 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ добавляли водный LiOH (5 мл, 2 М). Смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 2 дней, разбавляли водой и подкисляли 1 М НСl. Указанное вещество экстрагировали добавлением ДХМ, высушивали, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА/гексанов в качестве элюента с получением титульного соединения.

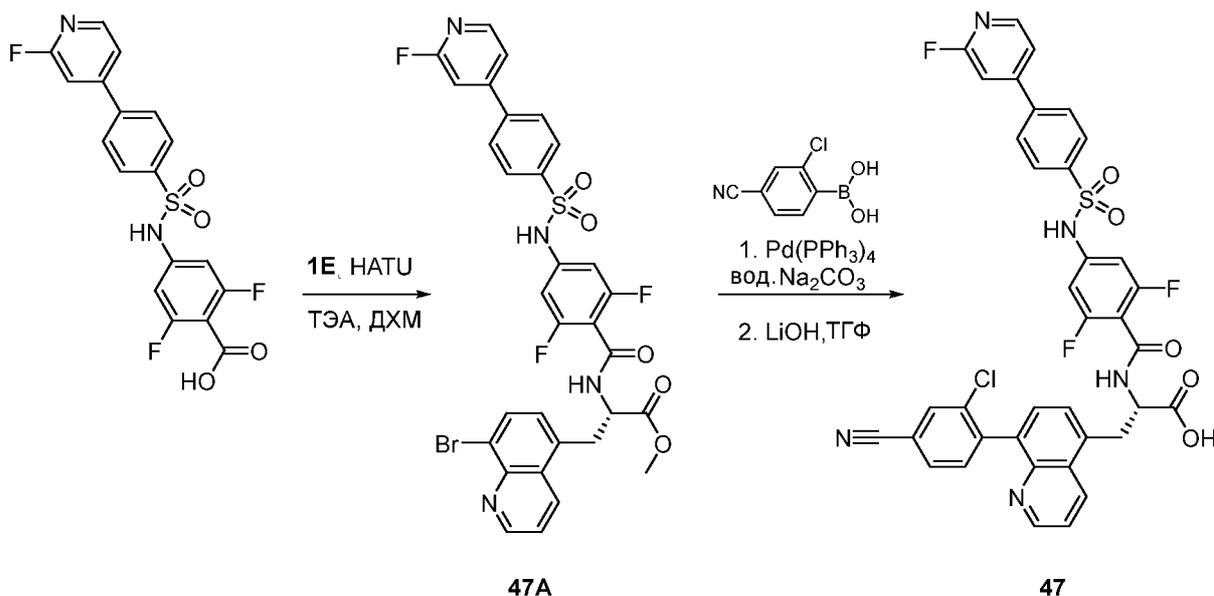
[0478] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(метилсульфонамидо)бензамидо)пропановая кислота (**45**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **45B**.
МС (m/z) 585,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 4H), 6,83 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 4,83 – 4,68 (m, 1H), 3,87 – 3,66 (m, 1H), 3,51 – 3,33 (m, 1H), 3,14 (s, 3H).

Пример 46



[0479] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(фенилсульфонамидо)бензамидо)пропановая кислота (**46**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединений **45A**, **45B** и **45**, начиная с фенилсульфонилхлорида. МС (m/z) 647,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,12 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,63 – 8,60 (m, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 2H), 7,73 – 7,53 (m, 7H), 6,75 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 3,82 – 3,65 (m, 1H), 3,47 – 3,27 (m, 1H).

Пример 47

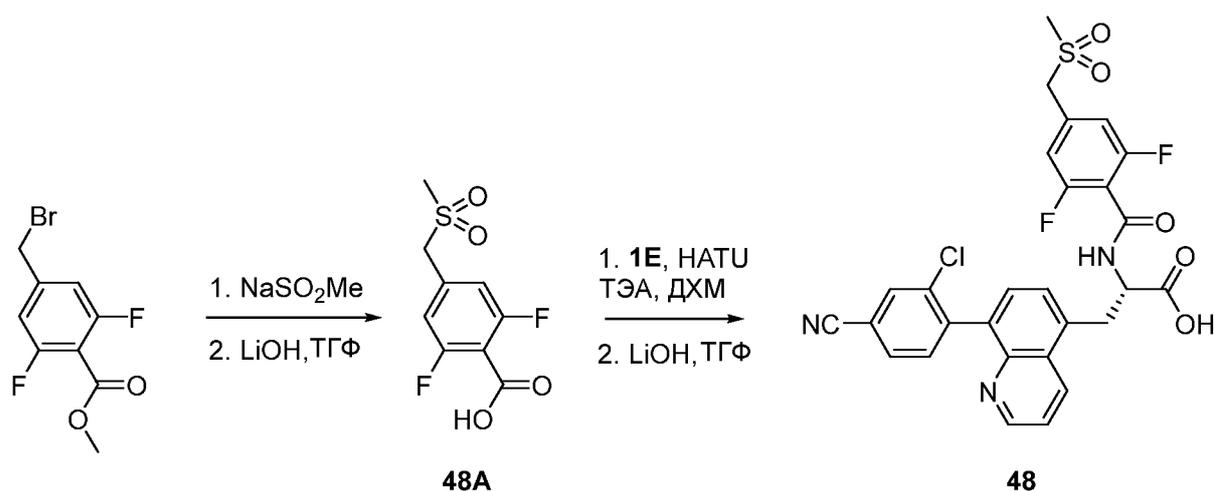


[0480] Синтез метил-(S)-3-(8-бромхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)пропаноата (**47A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16** из Примера 16, начиная с 2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензойной кислоты.

[0481] Синтез (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)пропановой кислоты (**47**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3B** и **3**, начиная с **47A**. МС (m/z) 742,4 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 9,11 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,59 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,09 – 8,03 (m, 2H), 8,01 – 7,94 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (dt, J = 5,4, 1,8 Гц, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 5H), 6,78 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,83 – 4,59 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,34 (s, 1H).

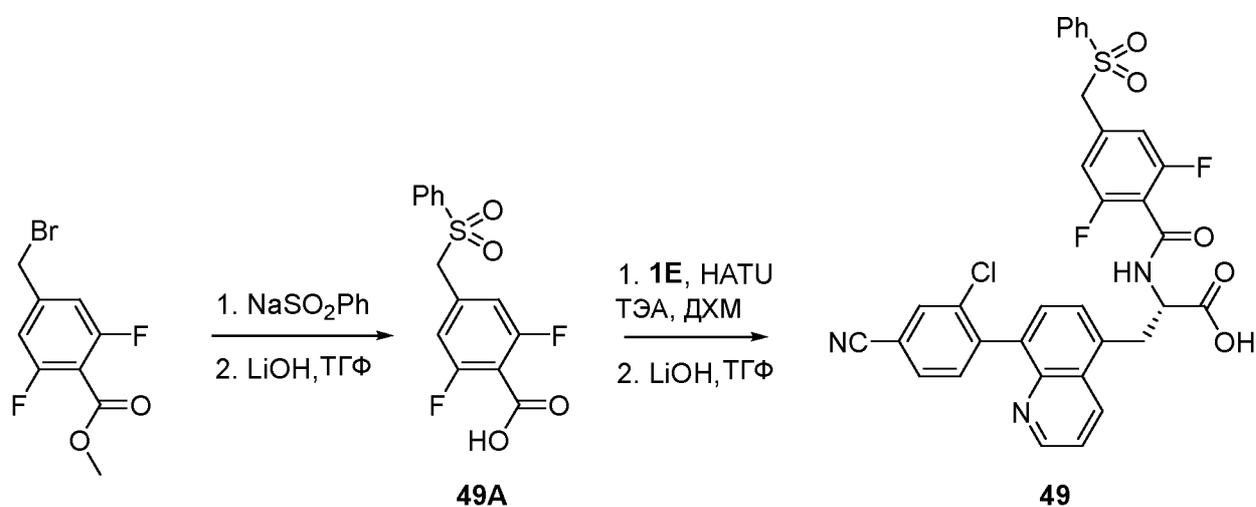
Пример 48

[0482] Синтез 2,6-дифтор-4-((метилсульфонил)метил)бензойной кислоты (**48A**): К перемешиваемому раствору метил-4-(бромметил)-2,6-дифторбензоата (125 мг, 0,47 ммоль) в ДМФА добавляли сульфидат метилнатрия (96,28 мг, 0,94 ммоль). Его нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли ЭА и воду. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Указанное вещество затем превращали в титильное соединение согласно способу, представленному для синтеза соединения **1G**.



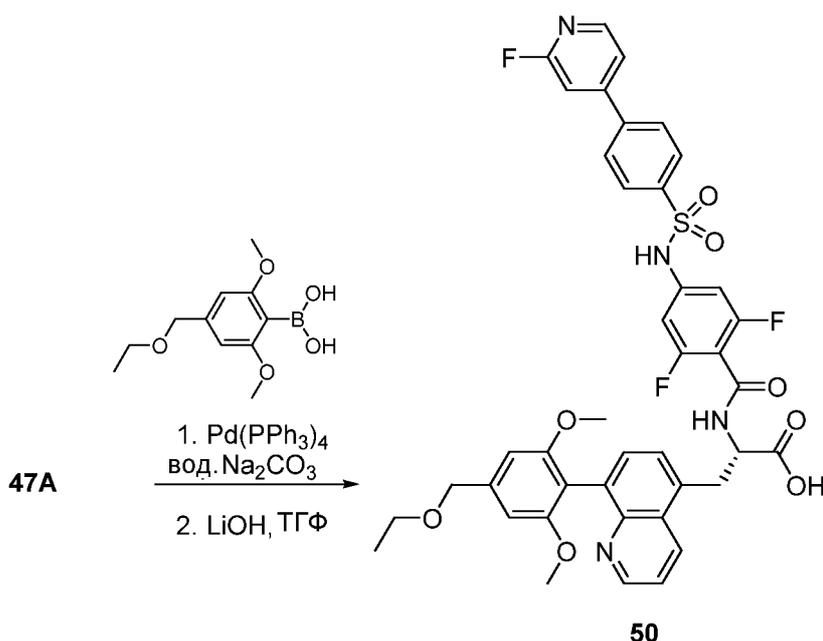
[0483] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианопенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((метилсульфонил) метил)бензамидо)пропановая кислота (**48**): Титильное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **48A**. МС (m/z) 584,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,53 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,93 (s, 3H).

Пример 49



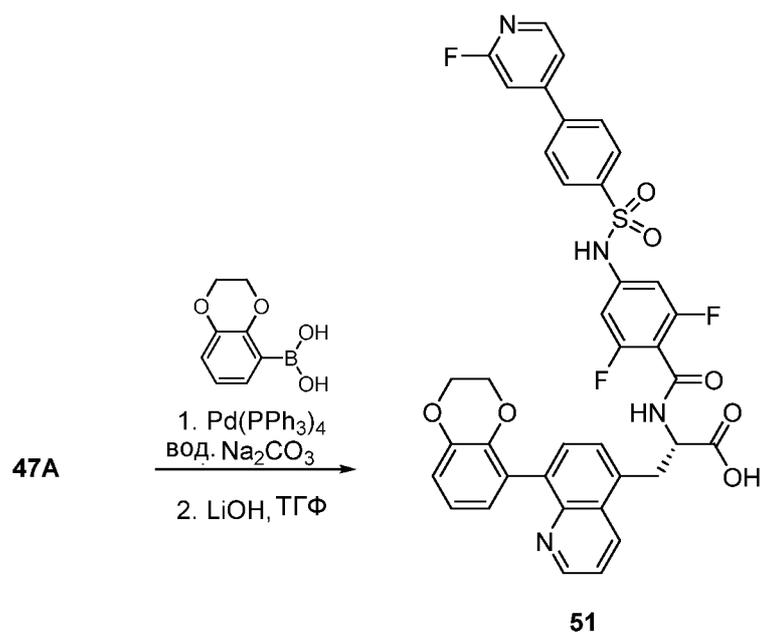
[0484] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((фенилсульфонил) метил)бензамидо)пропановая кислота (**49**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **48А** из Примера 48, начиная с сульфινата фенилнатрия, и затем согласно способу, представленному для **16** и **16С**, начиная с **49А**. МС (m/z) 646,3 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,28 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 3H), 7,69 – 7,50 (m, 6H), 6,88 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,40 (s, 1H).

Пример 50



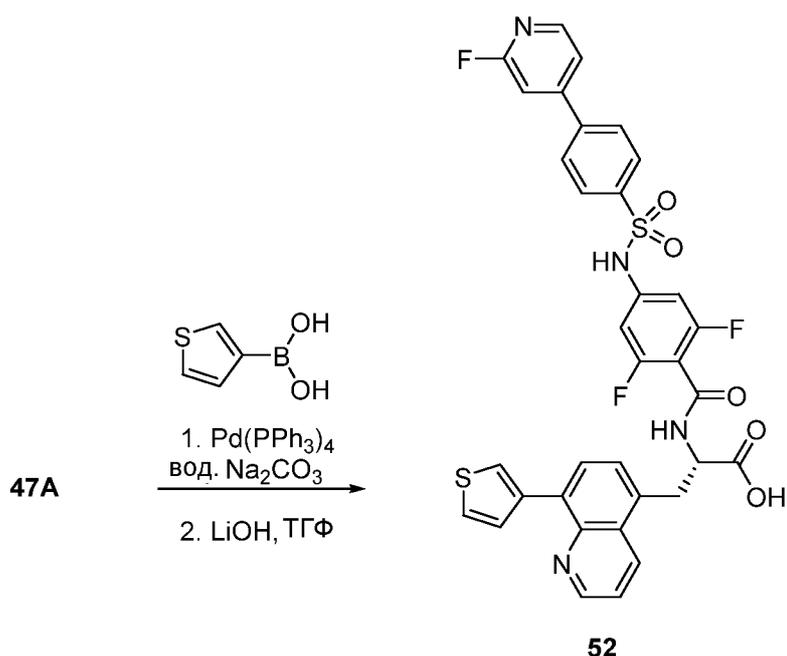
[0485] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**50**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и (4-(этоксиметил)-2,6-диметоксифенил)бороновой кислоты. МС (m/z) 802,4 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,24 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,35 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,82 - 7,43 (m, 5H), 6,81 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,72 (q, J = 8,3 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,73 (dd, J = 13,3, 3,5 Гц, 1H), 3,59 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 3,43 (s, 1H), 1,22 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 51



[0486] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((метилсульфонил) метил)бензамидо)пропановая кислота (**51**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и (2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)бороновой кислоты. МС (m/z) 741,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 9,12 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,10 – 8,02 (m, 2H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,78 – 7,47 (m, 5H), 6,90 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 6,79 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,71 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 3,42 – 3,27 (m, 1H).

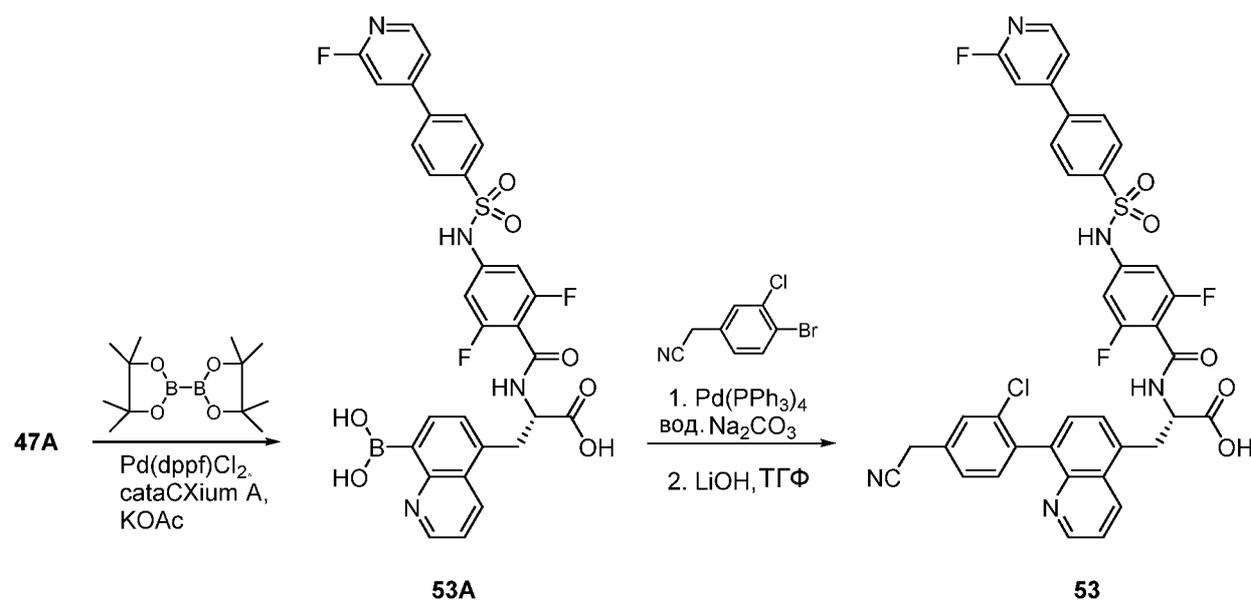
Пример 52



[0487] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(тиофен-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**52**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и тиофен-3-илбороновой кислоты. МС (m/z) 689,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,23 (s, 1H), 9,11 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,97 (dd, J = 4,1, 1,7 Гц, 1H), 8,60 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 3H), 8,01 – 7,96 (m, 2H), 7,86 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 (dt, J = 5,4, 1,8 Гц, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 4H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,66 (ddd, J = 10,1, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 14,3, 4,4 Гц, 1H), 3,31 (dd, J = 14,5, 10,1 Гц, 1H).

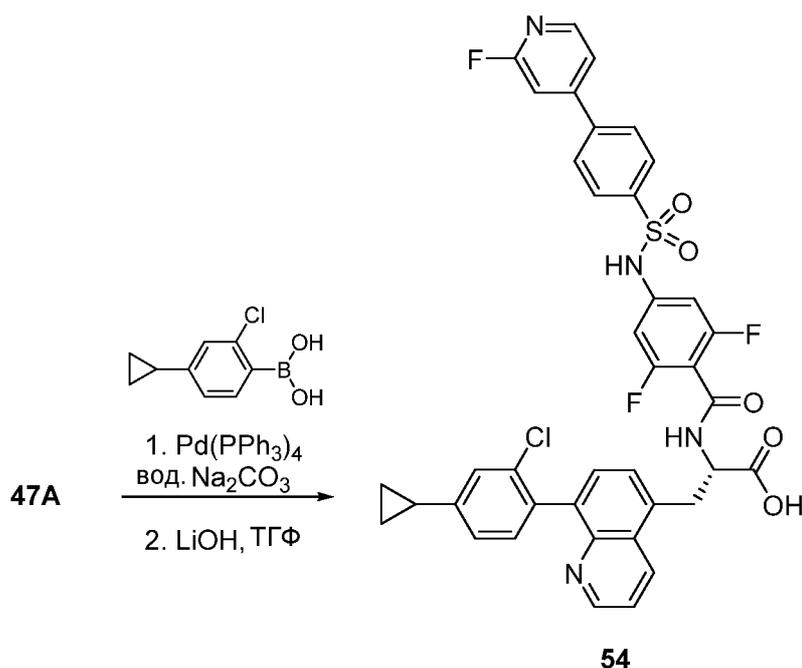
Пример 53

[0488] Синтез (S)-3-(8-боронохинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)пропановой кислоты (**53А**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4В**, начиная с **47А**.



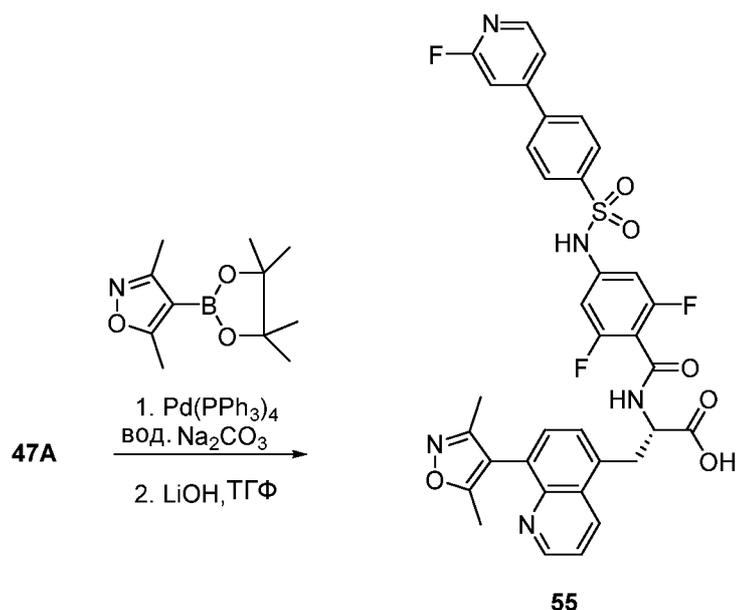
[0489] (S)-3-(8-(2-хлор-4-(цианометил)фенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)пропановая кислота (**53**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5В** и **5**, начиная с **53А** и 2-(4-бром-3-хлорфенил)ацетонитрила. МС (m/z) 756,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,19 (s, 1H), 9,10 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,58 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,33 (dt, J = 5,3, 0,6 Гц, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 2H), 8,01 – 7,94 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,4, 1,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 5H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 6,79 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,67 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,36 (s, 2H).

Пример 54



[0490] (S)-3-(8-(2-хлор-4-циклопропилфенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)пропановая кислота (**54**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и (2-хлор-4-циклопропилфенил)бороновой кислоты. МС (m/z) 757,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,13 – 8,05 (m, 2H), 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,74 (dt, $J = 5,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 3,82 – 3,62 (m, 1H), 3,45 – 3,25 (m, 1H), 2,02 (tt, $J = 8,4, 5,1$ Гц, 1H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,84 – 0,73 (m, 2H).

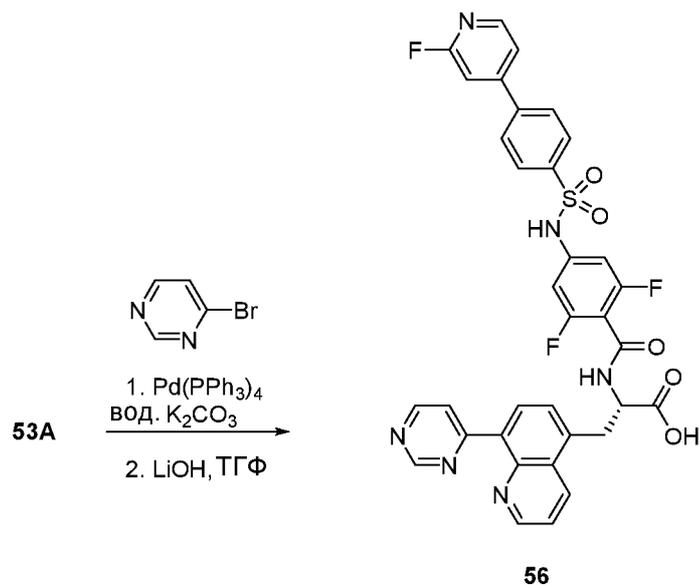
Пример 55



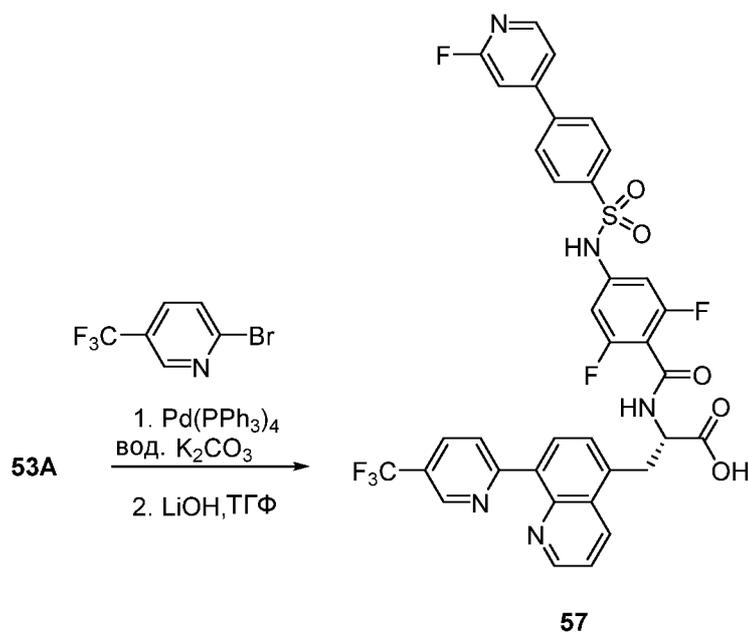
[0491] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**55**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол. МС (m/z) 702,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,88 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,58 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,4, 1,8 Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 3H), 7,52 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,69 (s, 1H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 14,4, 10,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Пример 56

[0492] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(пиримидин-4-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**56**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5В** и **5**, начиная с **53А** и 4-бромпиримидина. МС (m/z) 685,4 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 9,30 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 9,11 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,99 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,42 – 8,25 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 2H), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,68 (ddd, J = 10,3, 8,2, 4,4 Гц, 1H), 3,81 – 3,65 (m, 1H), 3,34 (d, J = 7,0 Гц, 1H).

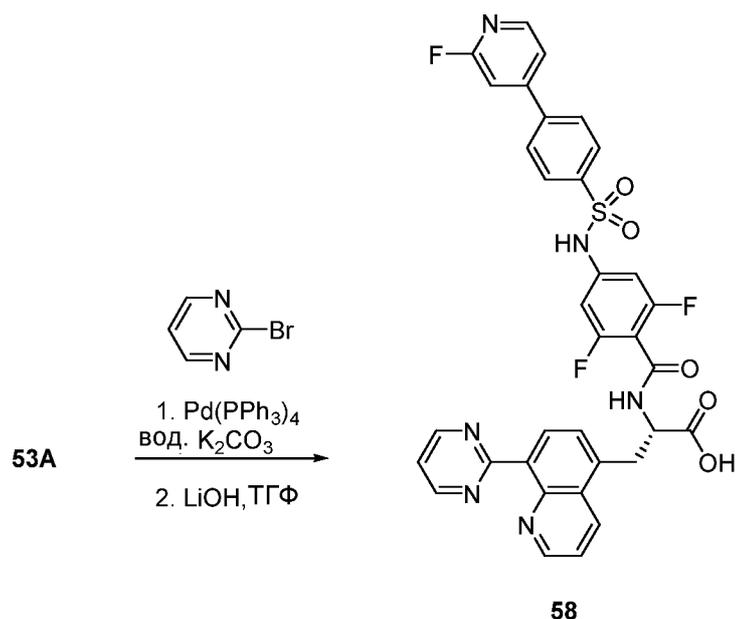


Пример 57



[0493] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**57**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5B** и **5**, начиная с **53A** и 2-бром-5-(трифторметил)пиридина. МС (m/z) 752,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 9,20 – 9,05 (m, 2H), 8,98 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,69 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,38 – 8,23 (m, 3H), 8,11 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 2H), 8,00 – 7,90 (m, 2H), 7,76 – 7,65 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,78 – 4,62 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,36 (dd, J = 14,5, 10,2 Гц, 1H).

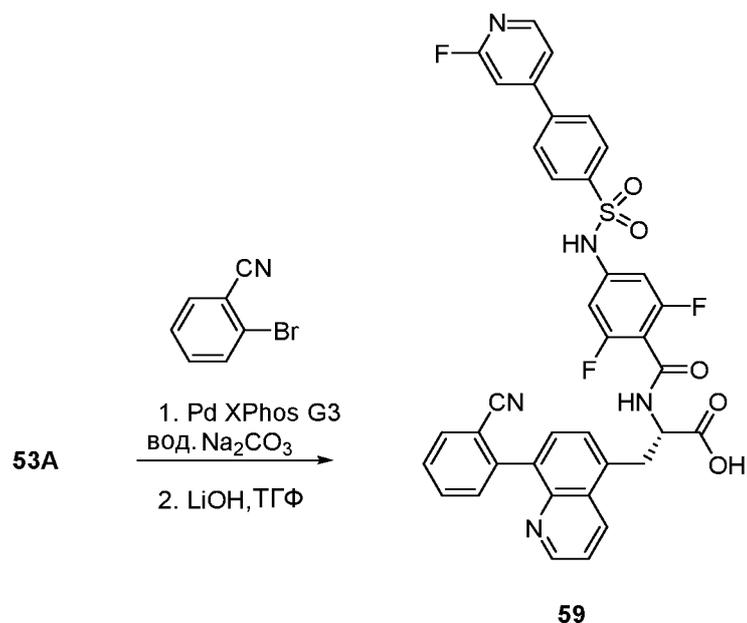
Пример 58



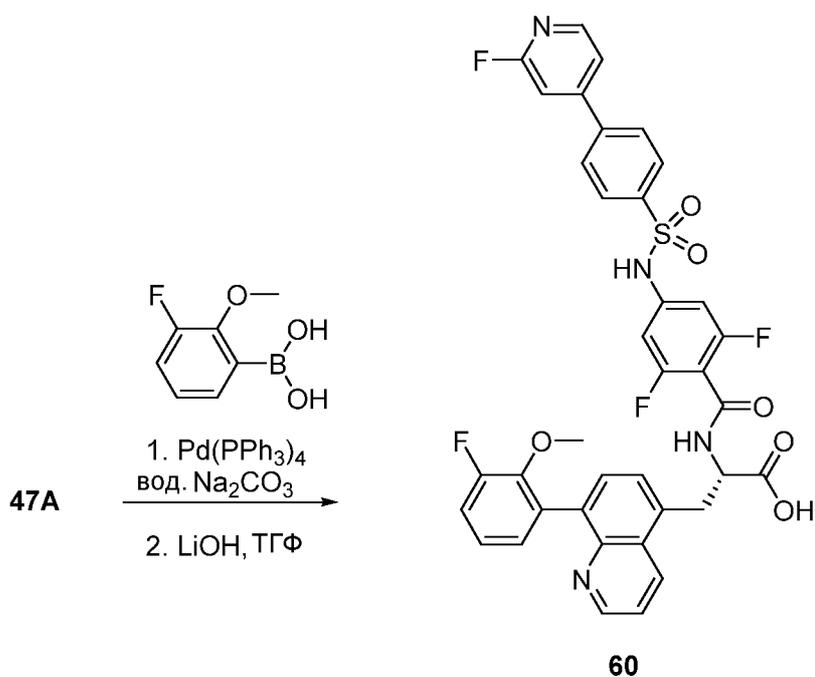
[0494] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиримидин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(пиримидин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**58**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5B** и **5**, начиная с **53A** и 2-бромпиримидина. МС (m/z) 685,4 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,29 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 9,23 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 9,15 – 9,02 (m, 3H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 5,3, 0,6 Гц, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 2H), 8,00 – 7,92 (m, 2H), 7,86 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,71 (dt, J = 5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,58 (p, J = 0,7 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,77 (ddd, J = 10,4, 8,3, 4,4 Гц, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 14,6, 10,4 Гц, 1H).

Пример 59

[0495] (S)-3-(8-(2-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиримидин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)пропановая кислота (**59**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5B** и **5**, начиная с **53A** и 2-бромбензонитрила. МС (m/z) 708,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,22 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 9,23 – 9,03 (m, 1H), 8,90 – 8,77 (m, 1H), 8,77 – 8,47 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 5,3, 2,2 Гц, 1H), 8,18 – 7,82 (m, 5H), 7,82 – 7,15 (m, 7H), 6,89 – 6,72 (m, 2H), 4,78 – 4,36 (m, 1H), 3,72 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,30 (m, 1H).



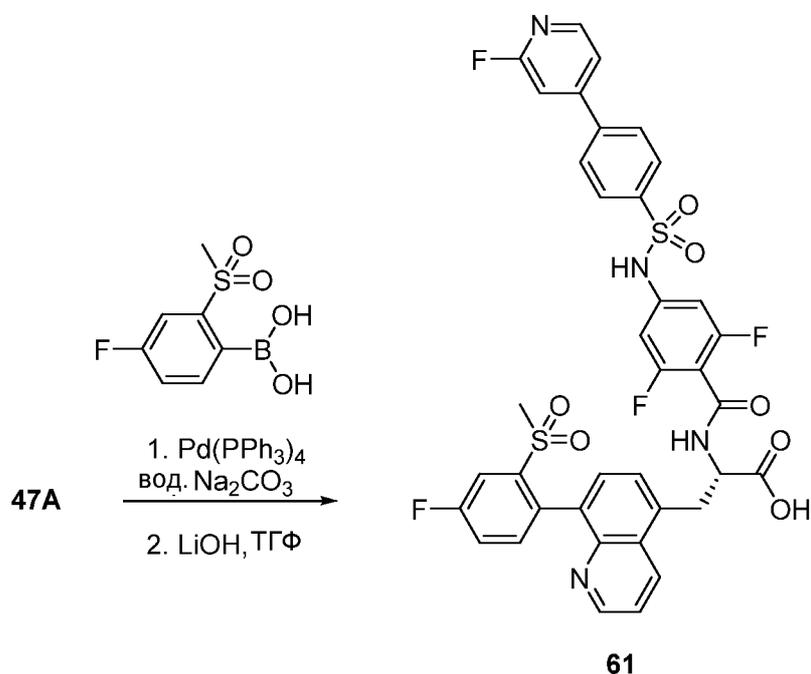
Пример 60



[0496] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(3-фтор-2-метоксифенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**60**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и (3-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты. МС (m/z) 731,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,11 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,37 – 8,29 (m, 1H), 8,11 – 8,02 (m, 2H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 4H), 7,31 (ddd, J = 11,8, 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,15 (td, J = 8,0, 5,1 Гц, 1H), 7,06 –

7,01 (m, 1H), 6,79 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 14,4, 4,4 Гц, 1H), 3,48 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 3,38 – 3,28 (m, 1H).

Пример 61

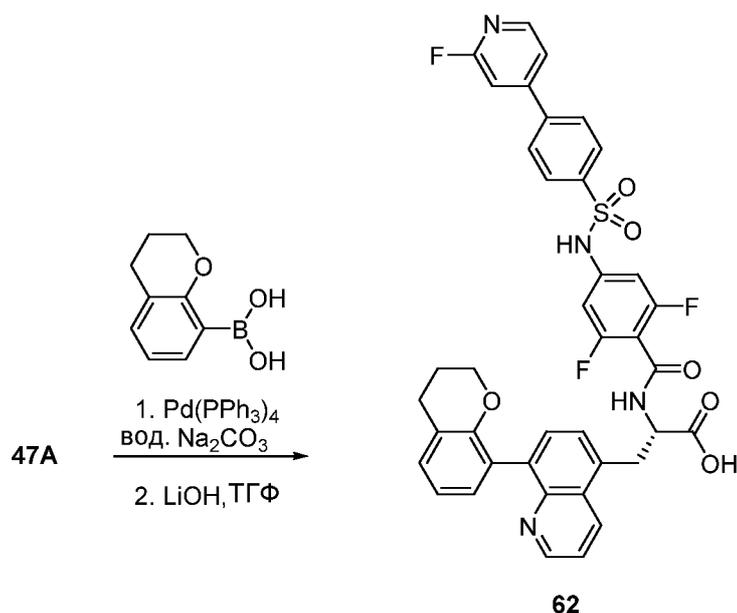


[0497] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**61**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и (4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)бороновой кислоты. МС (m/z) 779,3 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) (смесь диастереомеров 50:50) δ 11,21 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 8,1, 3,4 Гц, 1H), 8,80 (td, J = 3,8, 3,3, 1,5 Гц, 1H), 8,60 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,10 – 8,02 (m, 2H), 8,01 – 7,94 (m, 2H), 7,87 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,57 (m, 3H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 6,79 (dd, J = 9,1, 1,9 Гц, 2H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 14,3, 4,0 Гц, 0,5H), 3,62 (dd, J = 14,7, 5,1 Гц, 0,5H), 3,44 (dd, J = 14,6, 9,6 Гц, 0,5H), 3,27 (dd, J = 14,5, 10,5 Гц, 0,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H).

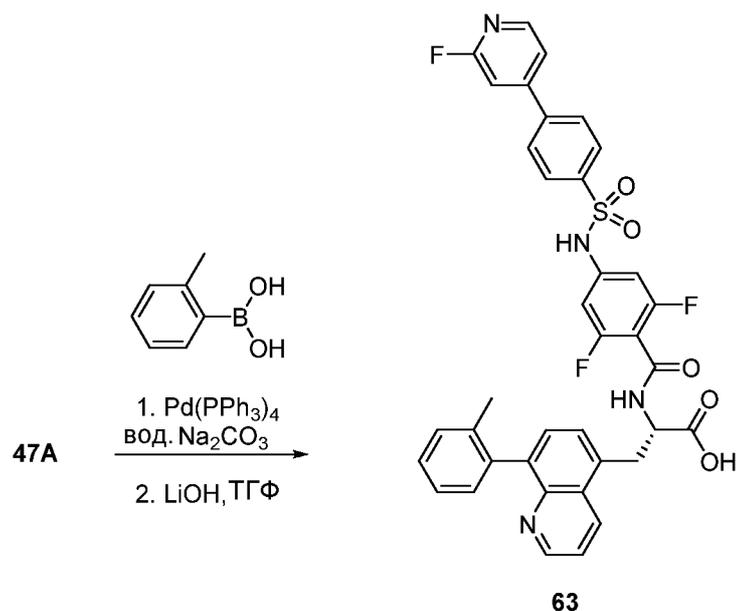
Пример 62

[0498] (S)-3-(8-(хроман-8-ил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)пропановая кислота (**62**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и хроман-8-илбороновой кислоты. МС (m/z) 739,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,22 (s, 1H), 9,12 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (dt, J = 5,4, 0,6 Гц, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,4, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (q, J = 1,1 Гц, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,86 – 6,64 (m, 2H), 4,75 –

4,57 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 2H), 3,72 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,43 – 3,27 (m, 1H), 2,82 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 1,87 (t, J = 5,6 Гц, 3H).

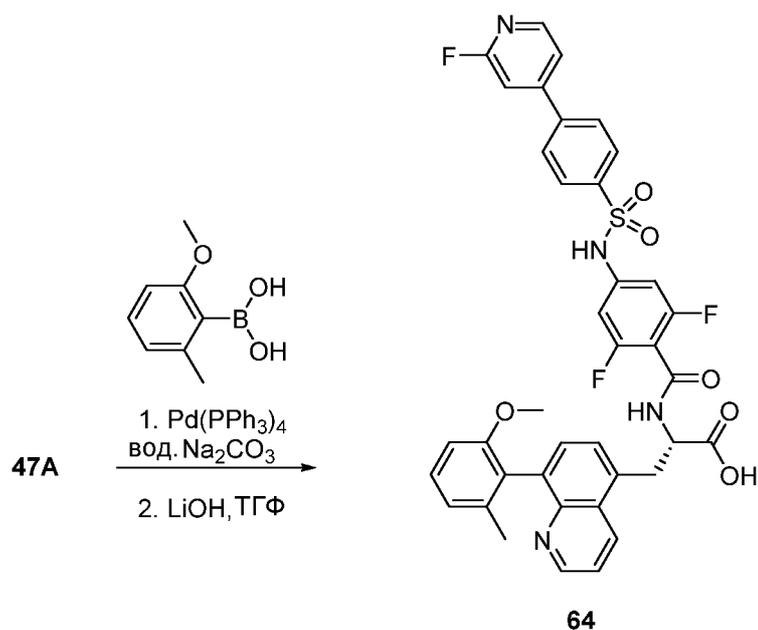


Пример 63



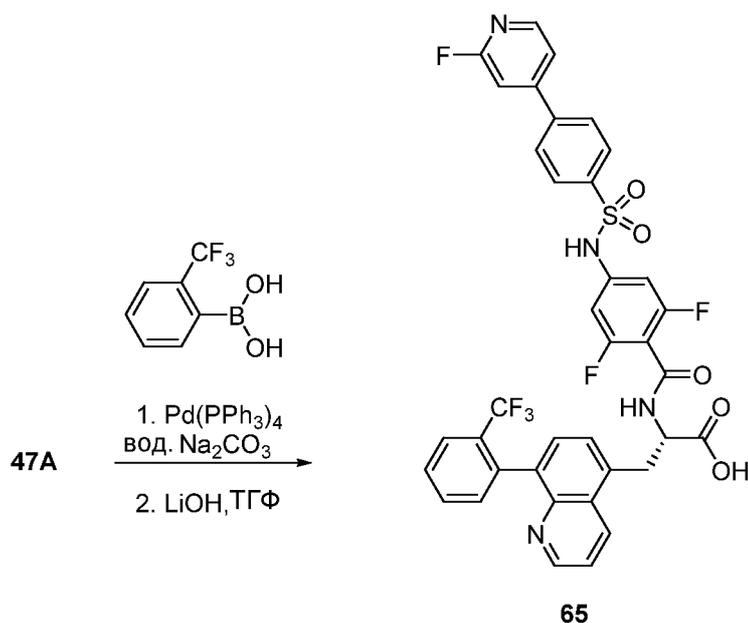
[0499] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(o-толил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**63**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и o-толилбороновой кислоты. МС (m/z) 697,2 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 5,4, 1,8 Гц, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,17 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,72 (dd, J = 14,4, 4,4 Гц, 1H), 3,32 (dd, J = 14,4, 10,3 Гц, 1H), 1,87 (s, 3H).

Пример 64



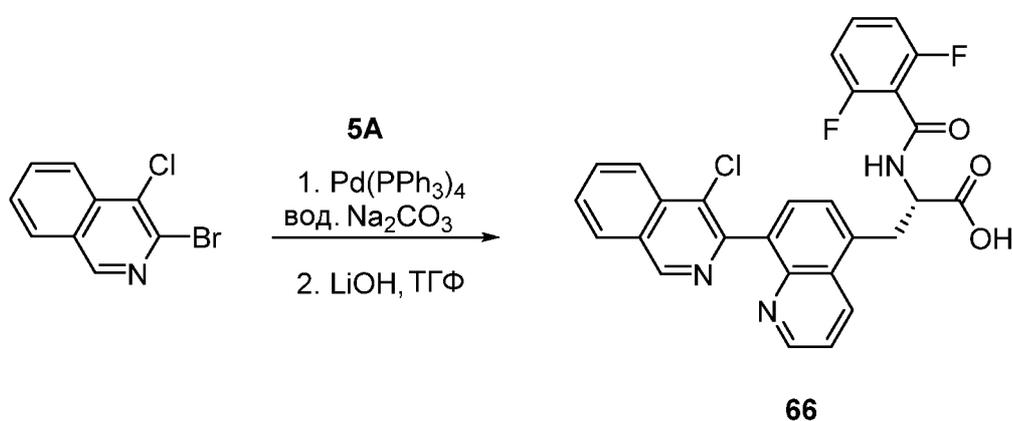
[0500] (2S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(2-метокси-6-метилфенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**64**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и (2-метокси-6-метилфенил)бороновой кислоты. МС (m/z) 727,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,08 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 42,8 Гц, 2H), 8,33 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,13 – 7,89 (m, 4H), 7,72 (dt, J = 5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,37 (m, 4H), 7,28 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,90 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 6,83 – 6,71 (m, 2H), 4,79 – 4,66 (m, 1H), 3,77 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 14,4, 10,6 Гц, 1H), 1,74 (s, 3H).

Пример 65



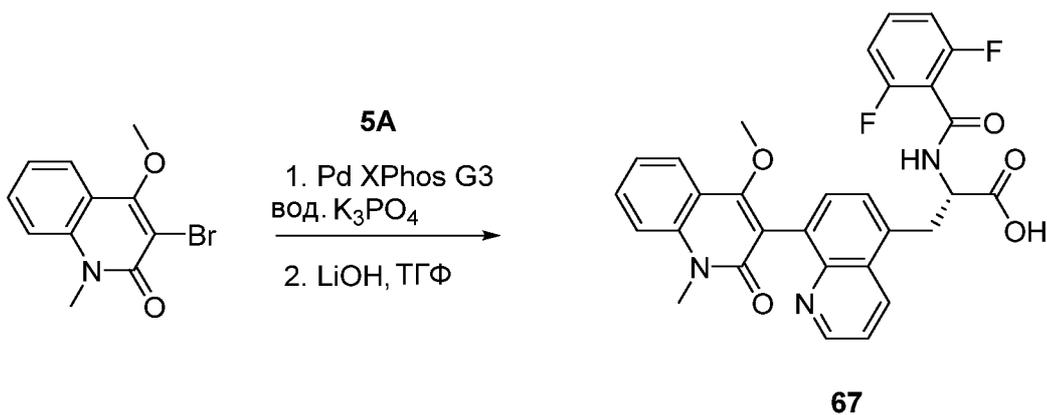
[0501] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонамидо)бензамидо)-3-(8-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**65**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3В** и **3**, начиная с **47А** и (2-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. МС (m/z) 751,5 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,10 (dd, J = 8,2, 6,2 Гц, 1H), 8,77 (dt, J = 4,0, 1,9 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,10 – 8,02 (m, 2H), 8,01 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (dt, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,75 – 7,54 (m, 6H), 7,51 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 7,32 (dd, J = 7,7, 4,4 Гц, 1H), 6,78 (dd, J = 9,0, 3,5 Гц, 2H), 4,69 (ddd, J = 10,2, 8,1, 4,6 Гц, 1H), 3,71 (ddd, J = 29,9, 14,4, 4,4 Гц, 1H), 3,34 (ddd, J = 25,9, 14,5, 10,2 Гц, 1H).

Пример 66



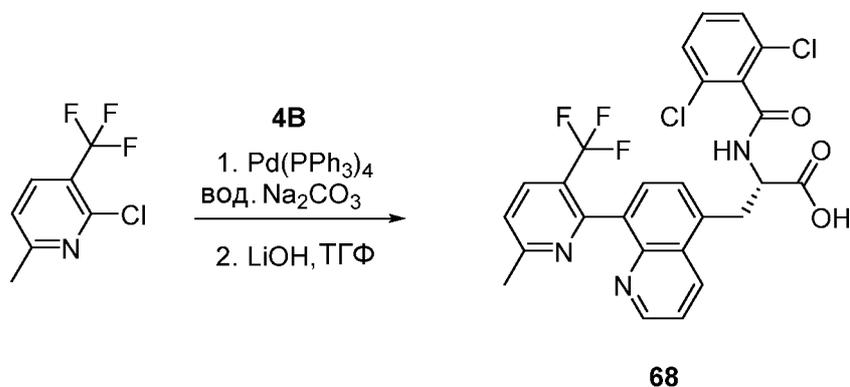
[0502] (S)-3-(8-(4-хлоризохинолин-3-ил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифторбензамидо)пропановая кислота (**66**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5В** и **5**, начиная с **5А** и 3-бром-4-хлоризохинолина. МС (m/z) 514,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 3H), 7,49 (tt, J = 8,4, 6,5 Гц, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 4,75 (td, J = 9,5, 4,5 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 14,5, 4,5 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 14,5, 9,9 Гц, 1H).

Пример 67



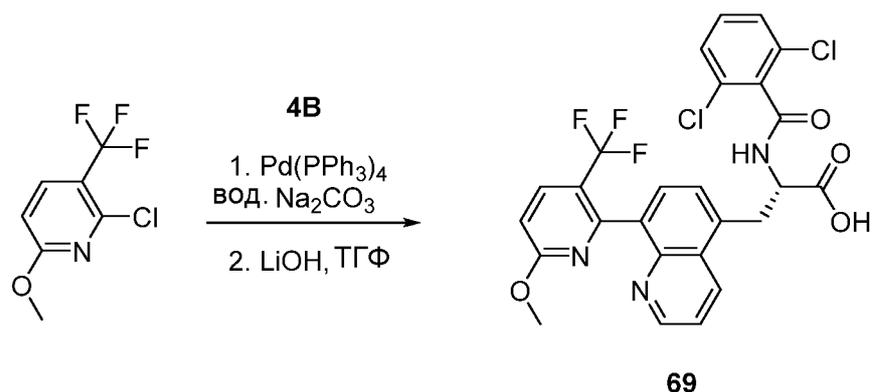
[0503] (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(4-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5'-ил)пропановая кислота (**67**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **5A** и 3-бром-4-метокси-1-метилхинолин-2(1H)-она. МС (m/z) 518,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 9,31 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,72 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 1H), 8,24 (dq, J = 8,5, 0,9 Гц, 1H), 8,02 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,48 (tt, J = 8,5, 6,6 Гц, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,80 (ddd, J = 10,1, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,46 (dd, J = 14,5, 10,1 Гц, 1H).

Пример 68



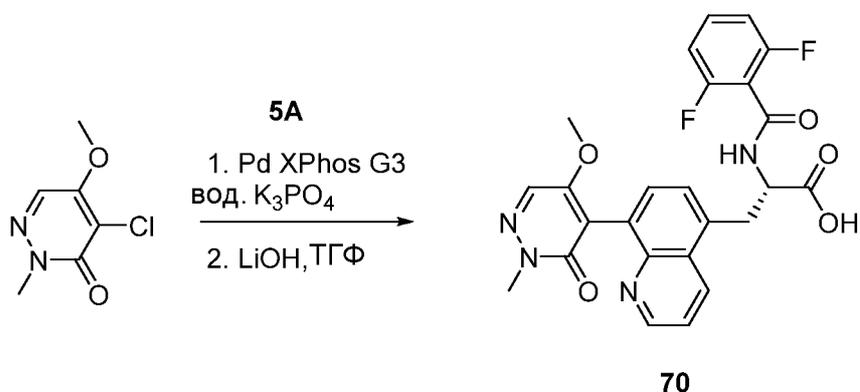
[0504] (S)-2-(2,6-дихлорбензамидо)-3-(8-(6-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**68**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4C** и **4**, начиная с **4B** и 2-хлор-6-метил-3-(трифторметил)пиридина. МС (m/z) 549,5 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,31 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,69 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,70 - 7,52 (m, 4H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 4,84 (td, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 14,6, 4,4 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 14,6, 10,1 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H).

Пример 69



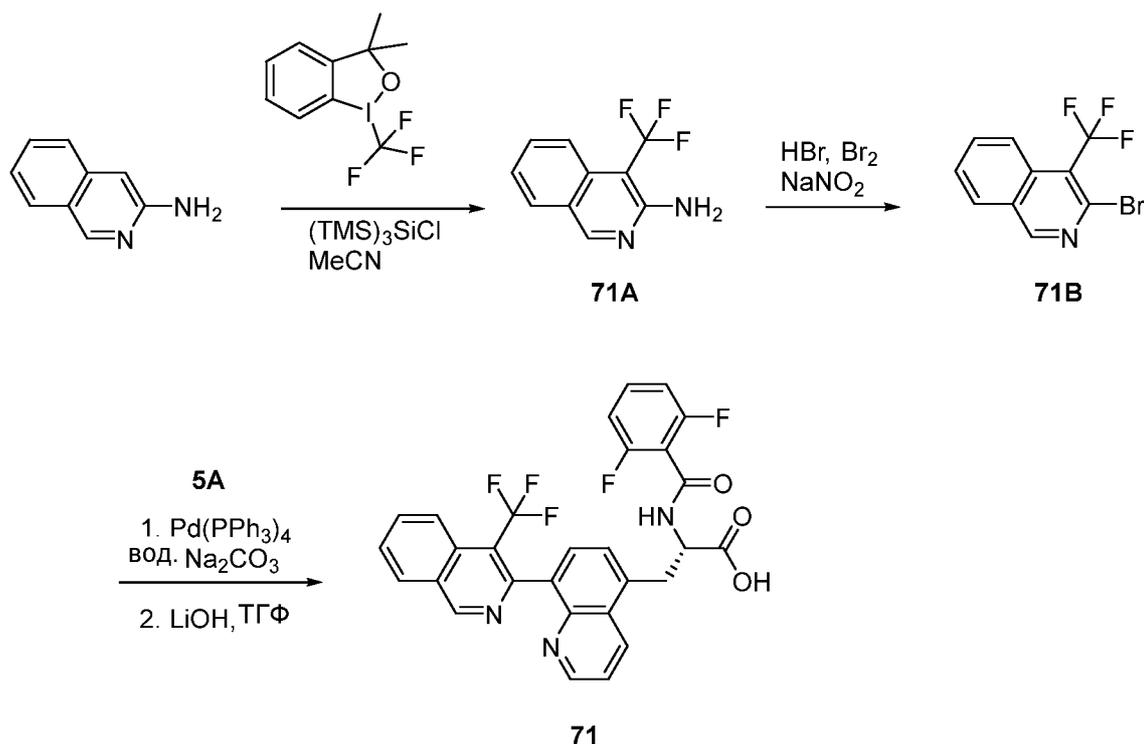
[0505] (S)-2-(2,6-дихлорбензамидо)-3-(8-(6-метокси-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**69**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4C** и **4**, начиная с **4B** и 2-хлор-6-метокси-3-(трифторметил)пиридина. МС (m/z) 565,9 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,68 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,06 (dt, J = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,43 (m, 1H).

Пример 70



[0506] (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(5-метокси-2-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**70**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **5A** и 4-хлор-5-метокси-2-метилпиридазин-3(2H)-она. МС (m/z) 495,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,48 (tt, J = 8,5, 6,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 7,6 Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,86 - 3,63 (m, 7H), 3,43 (q, J = 13,6 Гц, 1H).

Пример 71



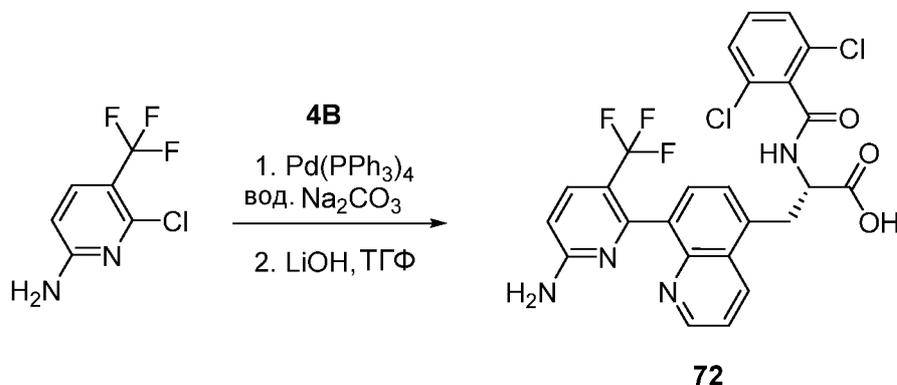
[0507] Синтез 4-(трифторметил)изохинолин-3-амина (**71A**): К перемешиваемому раствору 3-аминоизохинолина (150 мг, 1,04 ммоль) в MeCN добавляли 3,3-диметил-1-(трифторметил)-1,2-бензиодоксол (412,1 мг, 1,25 ммоль) и трис(триметилсилил)силилхлорид (0,35 мл, 1,25 ммоль). Указанную смесь нагревали до 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали ЭА и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА в гексанах в качестве элюента с получением титульного соединения.

[0508] Синтез 3-бром-4-(трифторметил)изохинолина (**71B**): К перемешиваемому раствору **71A** (91 мг, 0,43 ммоль) в HBr (6,9 мл) добавляли Br_2 (0,13 мл, 2,57 ммоль). Реакционную смесь держали при 0 °С в течение 10 минут и в это время добавляли NaNO_2 (147,96 мг, 2,14 ммоль) в виде предварительно приготовленного раствора в воде (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при 0 °С в течение 30 мин, затем оставляли для нагревания до КТ на 60 мин. Реакционную смесь гасили бикарбонатом натрия, экстрагировали добавлением ДХМ, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя Гекс/ЭА, с получением титульного соединения.

[0509] (S)-2-(2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(4-(трифторметил)изохинолин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**71**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5B** и **5**, начиная с **4B** и **71B**. МС (m/z) 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 9,29 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,75

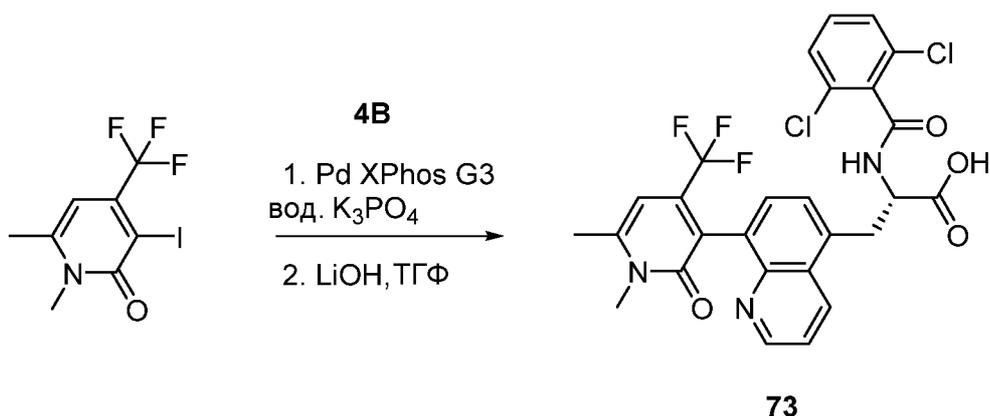
(dt, $J = 3,9, 1,8$ Гц, 1H), 8,65 (ddd, $J = 8,7, 5,6, 1,7$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,05 (ddd, $J = 8,6, 6,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,90 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,3, 4,7$ Гц, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 1H), 7,12 (q, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,77 (dtd, $J = 18,5, 8,8, 4,4$ Гц, 1H), 3,77 (ddd, $J = 25,7, 14,5, 4,5$ Гц, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 1H).

Пример 72



[0510] (S)-3-(8-(6-амино-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дихлор бензамидо)пропановая кислота (**72**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4C** и **4**, начиная с **4B** и 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (m/z) 550,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,33 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,89 (dd, $J = 4,1, 1,6$ Гц, 1H), 8,70 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,49 - 7,36 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,80 (td, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 3,74 (dd, $J = 14,5, 4,4$ Гц, 1H), 3,43 (dd, $J = 14,6, 9,9$ Гц, 1H).

Пример 73



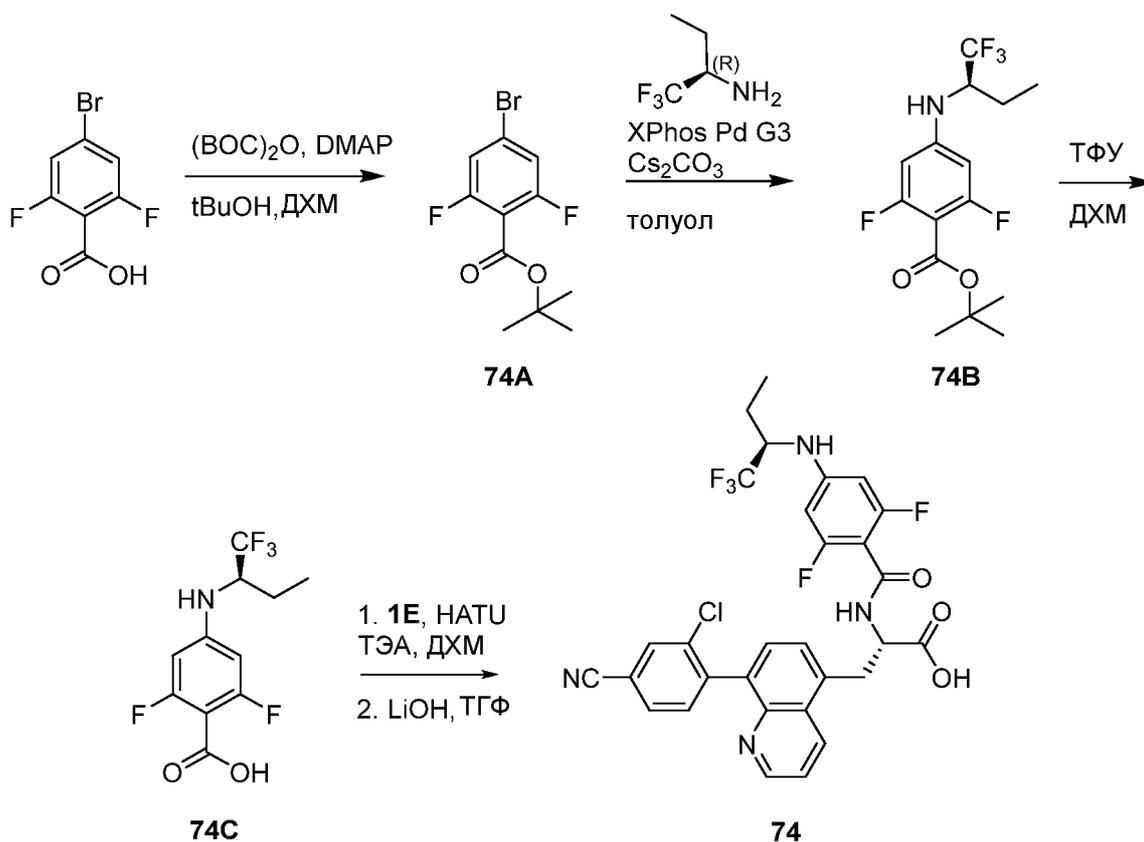
[0511] (S)-2-(2,6-дихлорбензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**73**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **4B** и 3-йод-1,6-диметил-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она. МС (m/z) 578,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (dd, $J = 27,2, 8,3$ Гц, 1H), 8,83 (dt, $J = 4,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,69 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 2H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 6,55 (d, $J = 4,7$ Гц,

1H), 4,90 – 4,71 (m, 1H), 3,73 (td, J = 14,4, 4,0 Гц, 1H), 3,47 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 3,38 (ddd, J = 24,5, 14,7, 10,5 Гц, 1H), 2,52 (m, 3H).

Пример 74

[0512] Синтез трет-бутил-4-бром-2,6-дифторбензоата (**74A**): К перемешиваемому раствору 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (5 г, 21,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) и трет-бутиловом спирте (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (9,2 г, 42,2 моль) и затем 4-диметиламинопиридин (0,8 г, 6,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали 10 % водным раствором лимонной кислоты (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, и концентрировали под пониженным давлением с получением вещества. Указанное вещество суспендировали в гексанах, твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением соединения **74A**. МС (m/z) 236,6 [M+H-C₄H₈]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,69 - 7,56 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

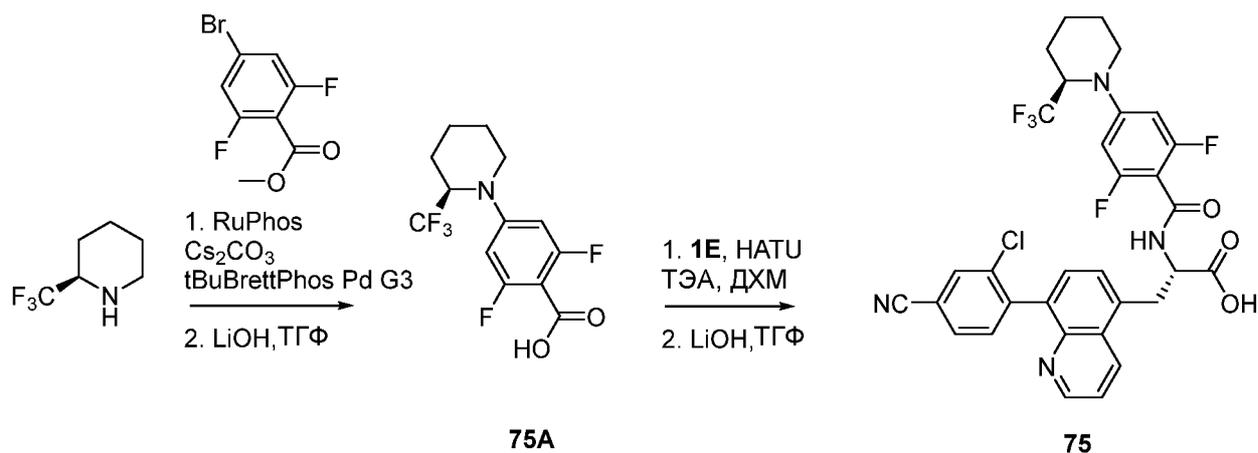
[0513] Синтез трет-бутил-(R)-2,6-дифтор-4-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензоата (**74B**): К перемешиваемой суспензии трет-бутил-4-бром-2,6-дифторбензоата (**74A**) (250 мг, 0,55 ммоль), (R)-1,1,1-трифторбутан-2-амина (85 мг, 0,67 ммоль) и карбоната цезия (904 мг, 2,8 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли XPhos Pd G3 (42 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом и затем нагревали до 90 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом (50 мл). Полученную суспензию фильтровали через слой целита, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением соединения **74B**. МС (m/z) 284,1 [M+H-C₄H₈]⁺.



[0514] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензойной кислоты (**74C**): К перемешиваемому раствору трет-бутил-(R)-2,6-дифтор-4-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензоата (**74B**) (188 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением вещества, которое очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле и элюировали этилацетатом в гексане с получением соединения **74C**. МС (m/z) 338,1 [M+H]⁺.

[0515] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)пропановой кислоты (**74**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **74C**. МС (m/z) 617,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 – 8,77 (m, 2H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,73 – 7,44 (m, 4H), 6,76 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,29 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 1H), 1,75 (ddt, J = 10,1, 7,5, 3,8 Гц, 1H), 1,51 (ddt, J = 17,6, 14,4, 7,3 Гц, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 75



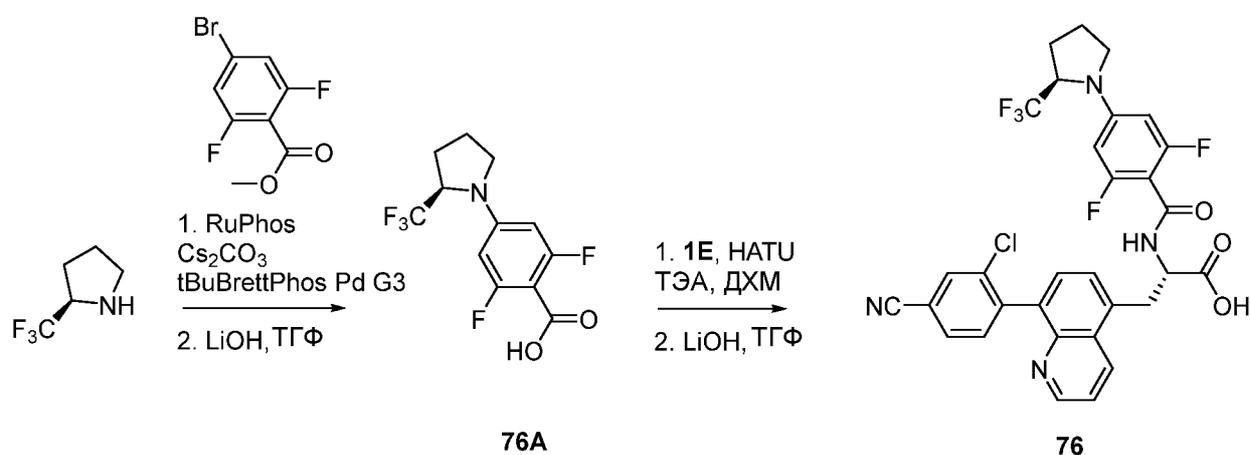
[0516] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-(2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (**75A**): В сосуд под давлением вместимостью 150 мл, оснащенный мешалкой, добавляли метил-4-бром-2,6-дифторбензоат (700 мг, 1,8 ммоль), RuPhos (169 мг, 0,36 ммоль), tBuBrettPhos Pd G3 (155 мг, 0,18 ммоль), Cs₂CO₃ (2,95 г, 9,1 ммоль), (R)-2-(трифторметил)пиперидин (416 мг, 2,7 ммоль) и толуол (18 мл). Реакционный сосуд затем запечатывали и нагревали при 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через слой целита, промывали ЭА, и фильтрат выпаривали досуха под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА в гексане в качестве элюента. К указанному веществу добавляли ТГФ (6 мл) и водный LiOH (6,2 мл, 1,0 М). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ и подкисляли 1,0 М HCl, после чего экстрагировали ЭА. Органические слои объединяли и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением **75A**.

[0517] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)бензамидо)пропановая кислота (**75**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **75A**. МС (m/z) 645,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 4H), 6,72 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,93 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,70 (dt, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,59 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,99 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 1,94 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 1,85 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,42 (m, 3H).

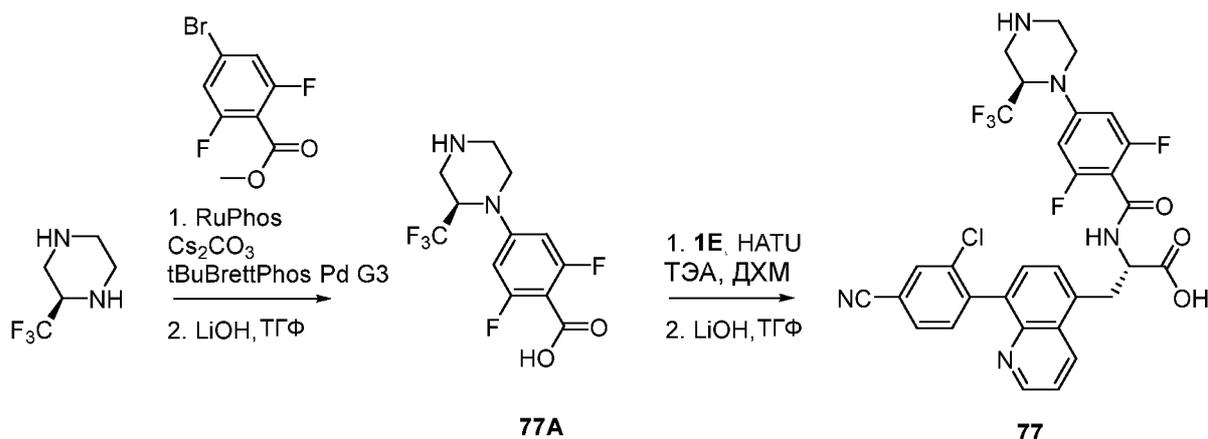
Пример 76

[0518] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)бензойной кислоты (**76A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (R)-2-(трифторметил)пирролидина.

[0519] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)бензамидо)пропановая кислота (**76**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **76A**. МС (m/z) 629,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 3H), 7,56 (dt, J = 7,9, 0,6 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,82 – 4,63 (m, 2H), 3,72 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,56 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,15 (q, J = 8,7 Гц, 1H), 2,16 – 1,91 (m, 4H).



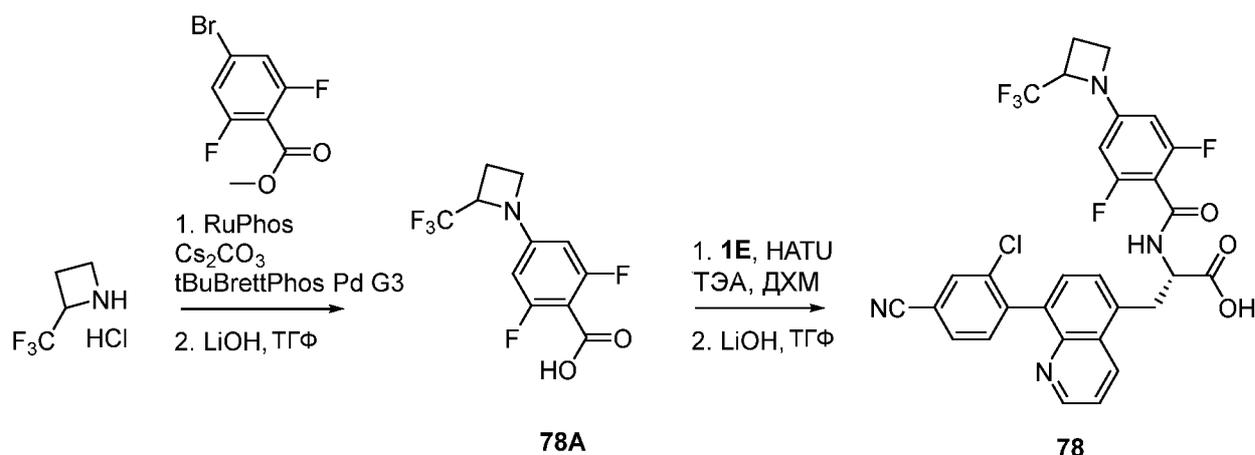
Пример 77



[0520] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-(2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)бензойной кислоты (**77A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (R)-2-(трифторметил)пиперазина.

[0521] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)бензамидо)пропановая кислота (**77**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **77A**. МС (m/z) 644,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,63 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 3H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 6,79 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,71 (td, J = 9,2, 8,2, 4,3 Гц, 1H), 4,26 (br, 1H), 4,05 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,29 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 3H).

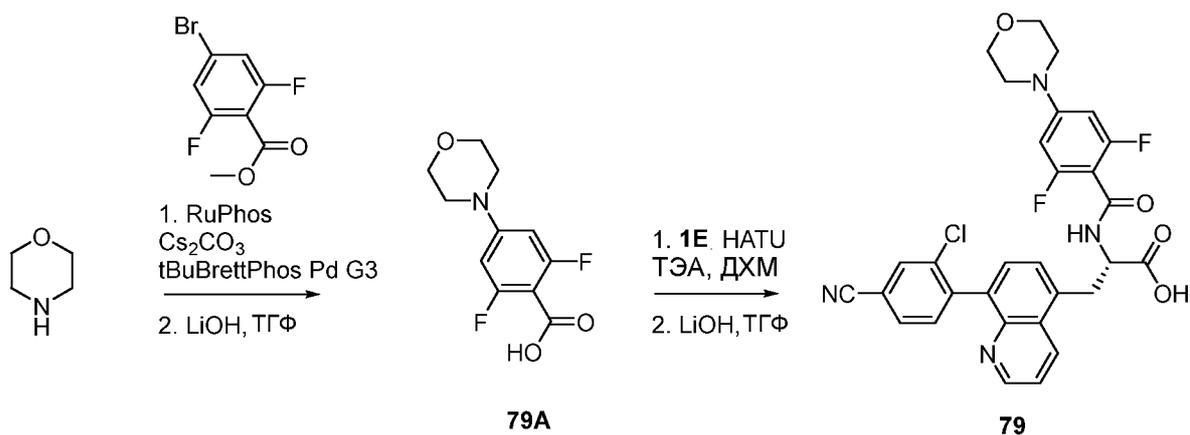
Пример 78



[0522] Синтез 2,6-дифтор-4-(2-(трифторметил)азетидин-1-ил)бензойной кислоты (**78A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с гидрохлорида 2-(трифторметил)азетидина.

[0523] (2S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(2-(трифторметил)азетидин-1-ил)бензамидо)пропановая кислота (**78**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **78A**. МС (m/z) 617,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (dd, J = 8,1, 3,2 Гц, 1H), 8,87 – 8,77 (m, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,50 (m, 4H), 6,24 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 4,91 (q, J = 6,3 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,16 – 3,97 (m, 1H), 3,84 – 3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,68 – 2,53 (m, 1H), 2,37 (ddd, J = 11,7, 5,6, 2,6 Гц, 1H).

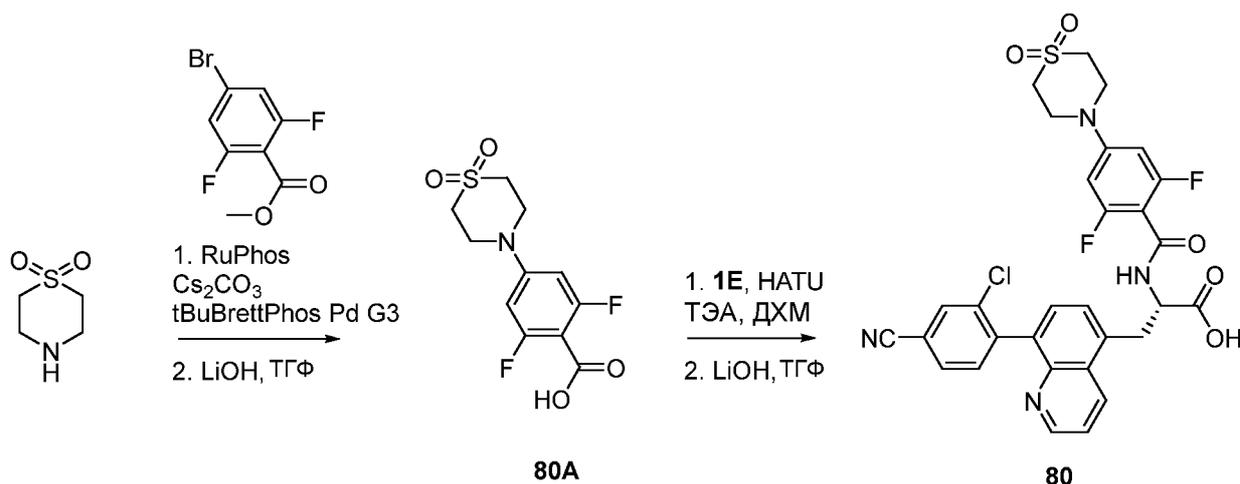
Пример 79



[0524] Синтез 2,6-дифтор-4-морфолинобензойной кислоты (**79A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с морфолина.

[0525] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-морфолинобензамидо)пропановая кислота (**79**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **79A**. МС (m/z) 577,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,96 – 7,84 (m, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,69 (q, J = 5,9, 4,3 Гц, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 4H), 3,42 (s, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 4H).

Пример 80



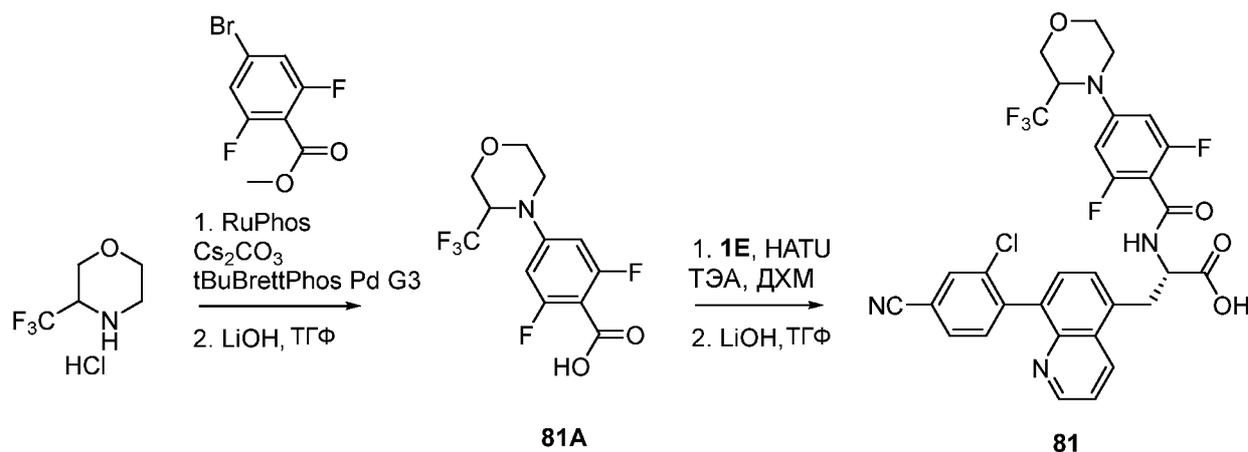
[0526] Синтез 4-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2,6-дифторбензойной кислоты (**80A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с 1,1-диоксида тиоморфолина.

[0527] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(4-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2,6-дифторбензамидо)пропановая кислота (**80**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и

16, начиная с **80A**. МС (m/z) 625,5 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,9, 0,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,78 – 4,64 (m, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,75 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,06 (s, 4H).

Пример 81

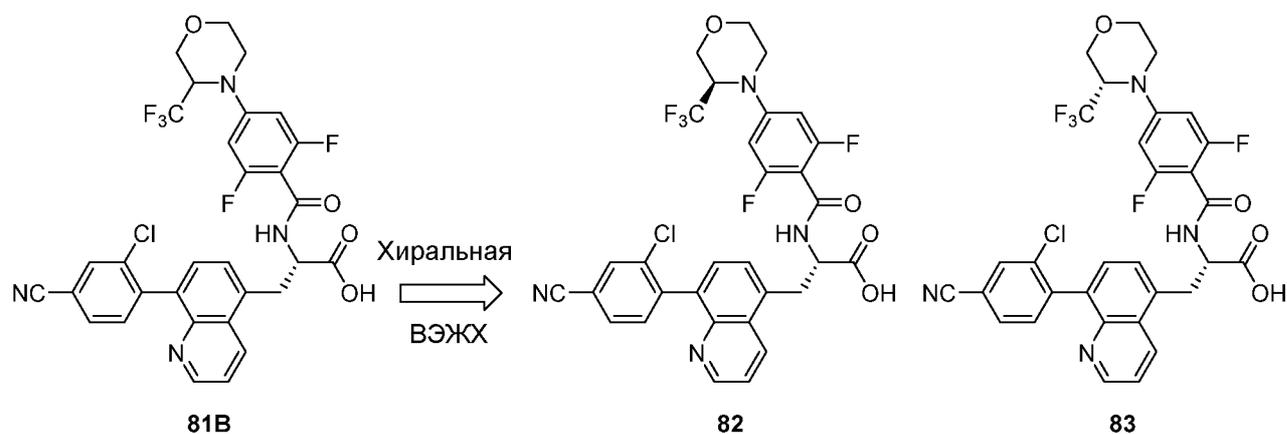
[0528] Синтез 2,6-дифтор-4-(3-(трифторметил)морфолино)бензойной кислоты (**81A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с гидрохлорида 3-(трифторметил)морфолина.



[0529] 2,6-дифтор-4-(3-(трифторметил)морфолино)бензойная кислота (**81**):

Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **81A**. МС (m/z) 645,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (dd, J = 8,0, 2,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (dt, J = 7,9, 0,6 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,89 (dd, J = 8,7, 3,6 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,59 – 3,45 (m, 1H), 3,40 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,21 (t, J = 12,2 Гц, 1H).

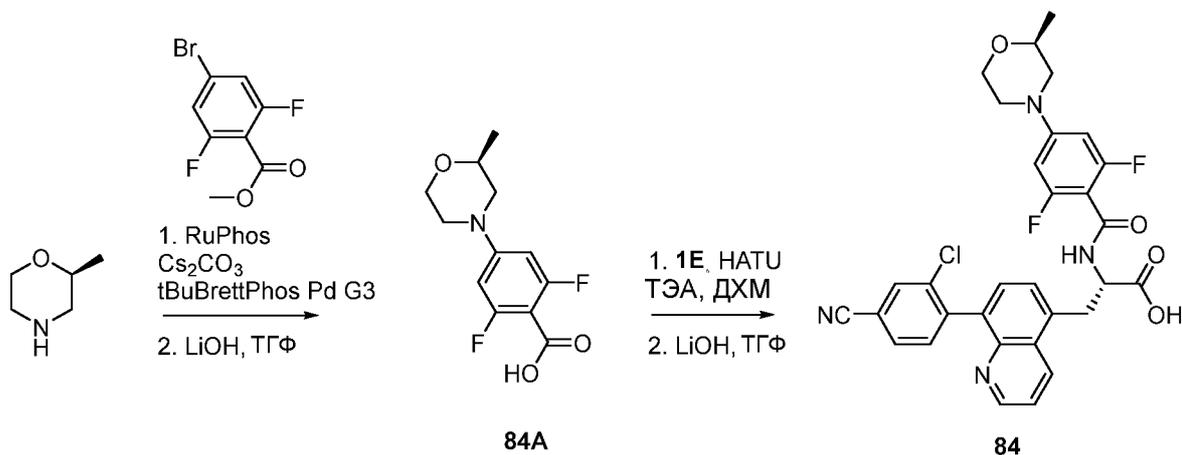
Примеры 82 и 83



[0530] Получение (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропановой кислоты (**82**): **81** разделяли на 2 его стереоизомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 25% соразтворителя MeOH/DEA, при скорости потока 50 мл/мин, с использованием колонки Chiralpak AD-H 5 мкм 21x250 мм. Титульное соединение определяли в виде первого элюируемого пика. МС (m/z) 645,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 8,0-8,4 (br, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 4H), 6,74 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,88 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,60 – 3,48 (m, 1H), 3,41 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,21 (t, J = 13,1 Гц, 2H).

[0531] Получение (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((S)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропановой кислоты (**83**): **81** разделяли на 2 его стереоизомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 25% соразтворителя EtOH/ТФУ, при скорости потока 50 мл/мин, с использованием колонки Chiralpak AD-H 5 мкм 21x250 мм. Титульное соединение определяли в виде второго элюируемого пика. МС (m/z) 645,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 2H), 8,13 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,65 – 7,42 (m, 4H), 6,74 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,88 (dt, J = 9,4, 4,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 3,41 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,23 (d, J = 11,8 Гц, 1H).

Пример 84



[0532] Синтез (S)-2,6-дифтор-4-(2-метилморфолино)бензойной кислоты (**84A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (S)-2-метилморфолина.

[0533] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((S)-2-метилморфолино)бензамидо)пропановая кислота (**84**): Титульное соединение получали

согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **84A**.

МС (m/z) 591,8 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,55 (m, 4H), 6,62 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,71 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 3,87 (dd, J = 11,2, 3,4 Гц, 1H), 3,71 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,66 – 3,50 (m, 3H), 3,44 (s, 1H), 2,70 (td, J = 11,8, 3,6 Гц, 1H), 2,38 (dd, J = 12,3, 10,4 Гц, 1H), 1,13 (d, J = 6,2 Гц, 3H).

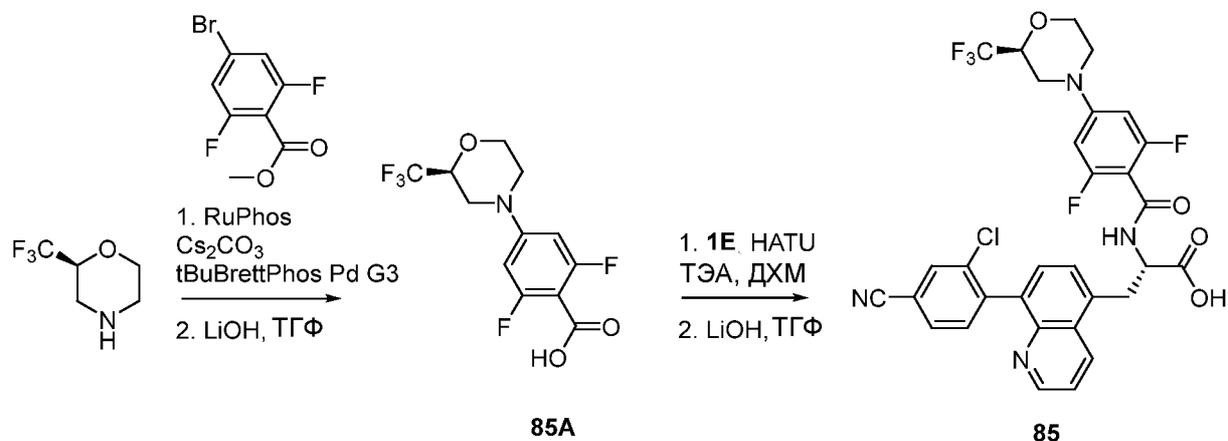
Пример 85

[0534] Синтез (S)-2,6-дифтор-4-(2-метилморфолино)бензойной кислоты (**85A**):

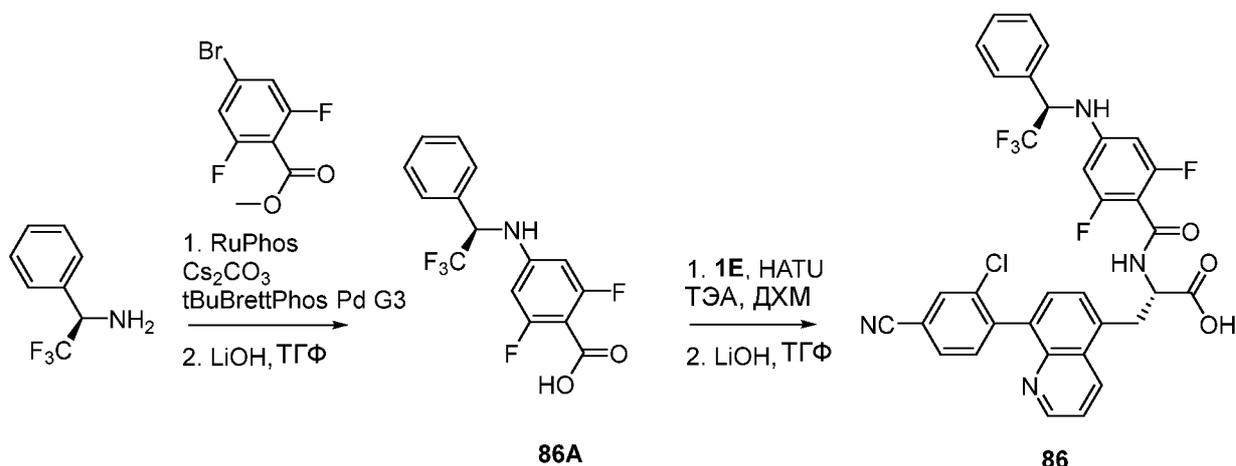
Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (S)-2-(трифторметил)морфолина.

[0535] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((S)-2-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропановая кислота (**85**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **85A**.

МС (m/z) 645,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,29 (dq, J = 6,7, 3,3 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 10,9, 3,3 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,69 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,92 – 2,72 (m, 2H).



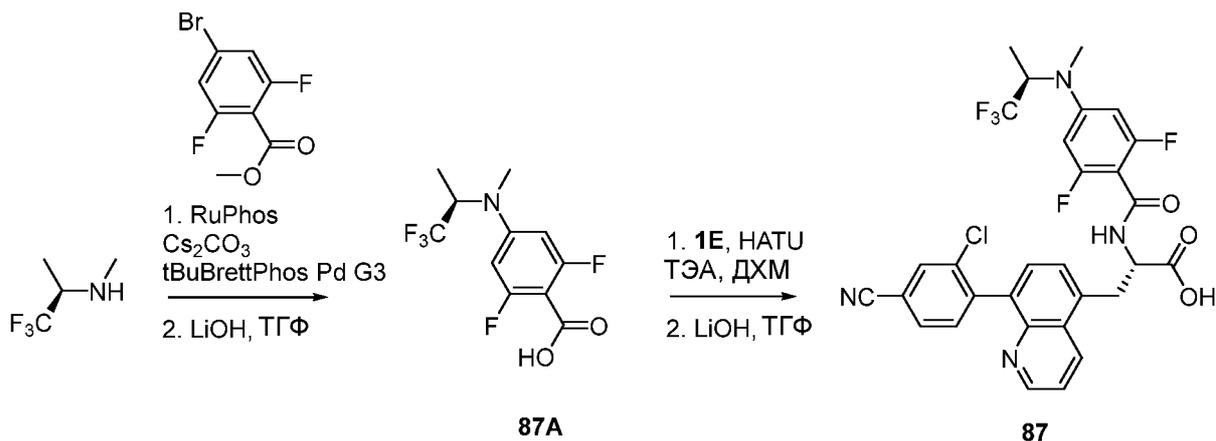
Пример 86



[0536] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-((2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)амино)бензойной кислоты (**86A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтан-1-амина.

[0537] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)амино)бензамидо)пропановая кислота (**86**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **86A**. МС (m/z) 665,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 – 8,77 (m, 2H), 8,61 (dd, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,48 (m, 7H), 7,46 – 7,32 (m, 3H), 6,53 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 5,67 (q, J = 8,7 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,37 (s, 1H).

Пример 87

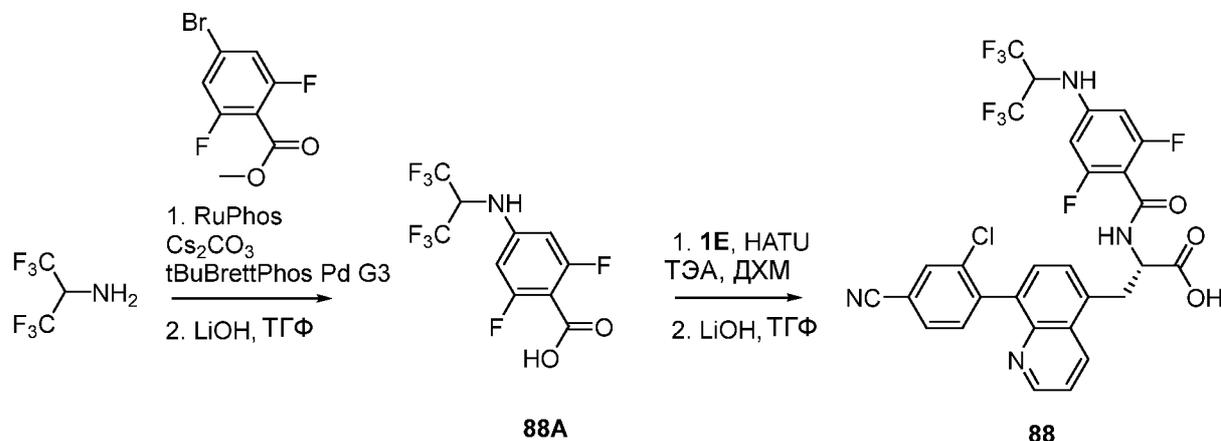


[0538] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-(метил(1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)бензойной кислоты (**87A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (R)-1,1,1-трифтор-N-метилпропан-2-амина.

[0539] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(метил((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)бензамидо)пропановая кислота (**87**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и

16, начиная с **87A**. МС (m/z) 617,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 – 8,81 (m, 2H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,53 (m, 4H), 6,63 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,93 (p, J = 7,4 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,83 – 2,77 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

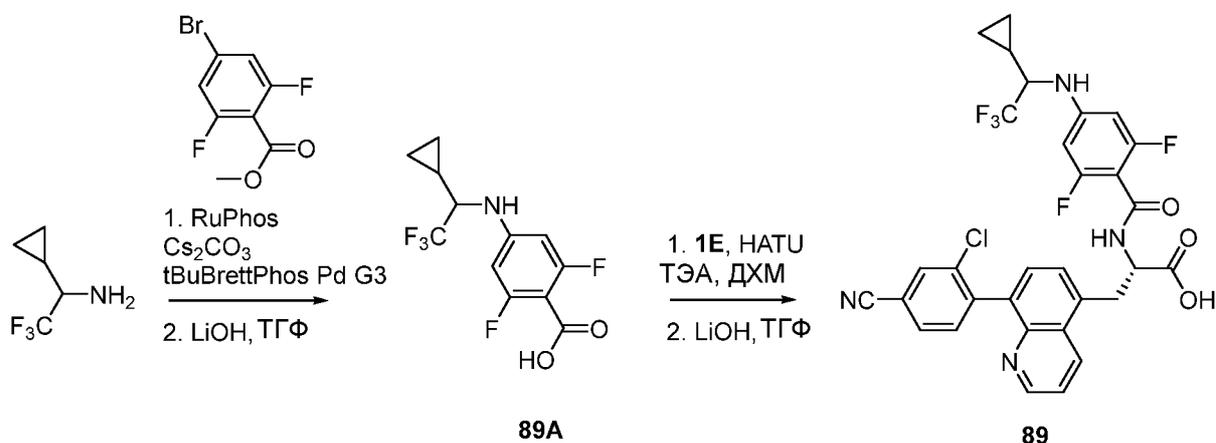
Пример 88



[0540] Синтез 2,6-дифтор-4-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)амино)бензойной кислоты (**88A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-амина.

[0541] (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)амино)бензамидо)пропановая кислота (**88**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **88A**. МС (m/z) 657,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,66 – 8,59 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 5H), 6,69 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,40 (s, 1H).

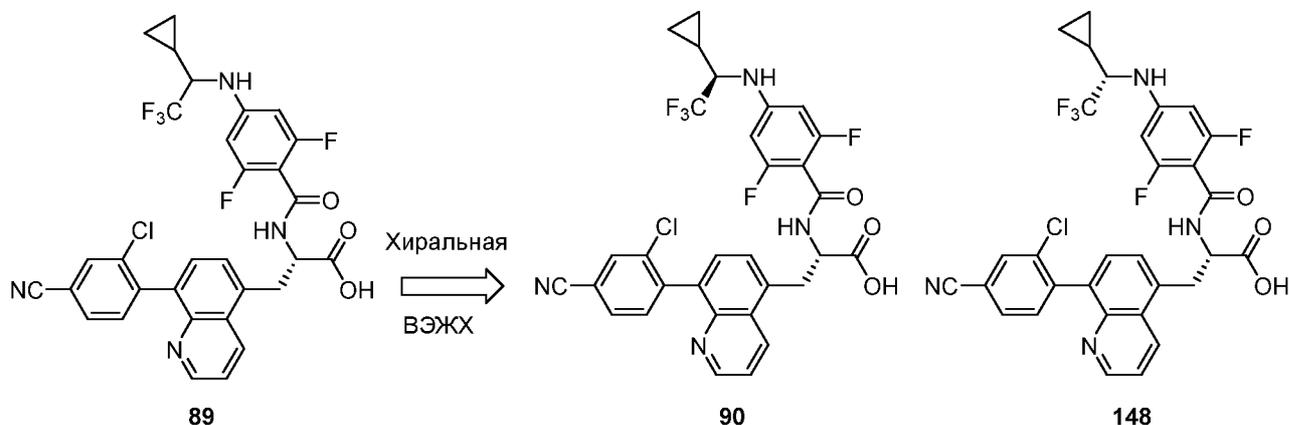
Пример 89



[0542] Синтез 4-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-2,6-дифторбензойной кислоты (**89A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с 1-циклопропил-2,2,2-трифторэтан-1-амина.

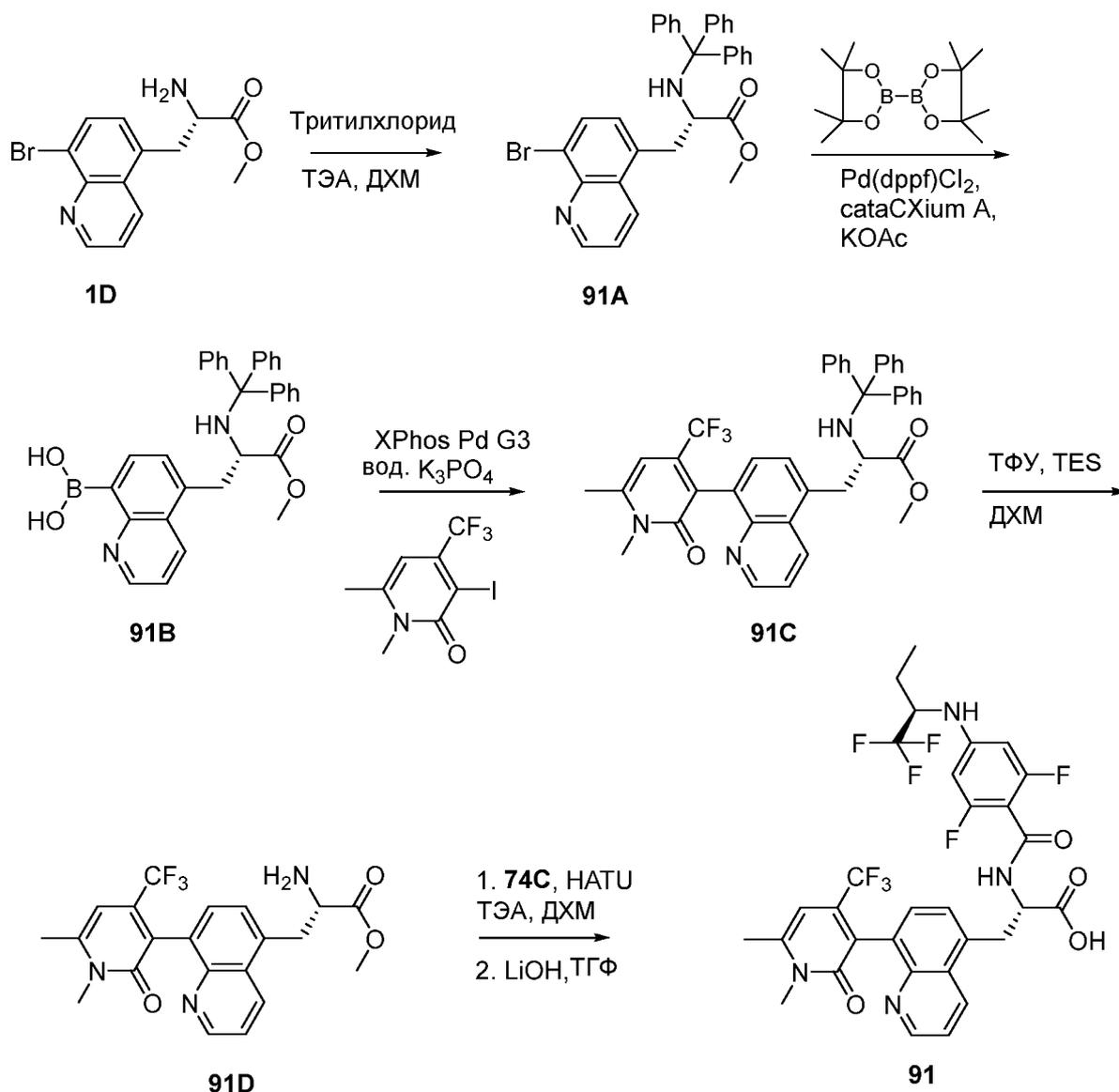
[0543] (2S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(4-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-2,6-дифторбензамидо)пропановая кислота (**89**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **89A**. МС (m/z) 629,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 – 8,75 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 4H), 6,93 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,91 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 1,08 – 0,96 (m, 1H), 0,60 (dq, J = 8,5, 4,1, 3,3 Гц, 1H), 0,49 (dd, J = 11,1, 5,8 Гц, 2H), 0,34 – 0,23 (m, 1H).

Пример 90



[0544] Получение (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропановой кислоты (**90**): **89** разделяли на 2 его стереоизомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 30% соразвителя EtOH/ТФУ, при скорости потока 45 мл/мин, с использованием колонки IE 5 мкм 21x250 мм. Титульное соединение определяли в виде первого элюируемого пика. МС (m/z) 629,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 - 8,75 (m, 2H), 8,66 - 8,59 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 4H), 6,92 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,91 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 1H), 0,66 - 0,56 (m, 1H), 0,53 - 0,42 (m, 2H), 0,33 - 0,26 (m, 1H).

Пример 91



[0545] Синтез метил-(S)-3-(8-бромхинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**91A**): К перемешиваемому раствору **1D** (15 г, 43,4 ммоль) в ДХМ добавляли ТЭА (15,12 мл, 108,5 ммоль) и тритилхлорид (12,7 г, 45,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем фильтровали через целит, и 3 раза промывали ЭА. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя ЭА/гексанами, с получением титульного соединения.

[0546] Синтез (S)-5-(3-метокси-3-оксо-2-(третиламино)пропил)хинолин-8-ил)бороновой кислоты (**91B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4B**, начиная с **91A**.

[0547] Синтез метил-(S)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидро пиридин-3-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**91C**): Титульное соединение

получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A**, начиная с **91B** и 3-йод-1,6-диметил-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она.

[0548] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**91D**): К перемешиваемому раствору **91C** (0,3 г, 0,46 ммоль) в ДХМ добавляли триэтилсилан (0,064 г, 0,49 ммоль) и ТФУ (0,18 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали под пониженным давлением с получением вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

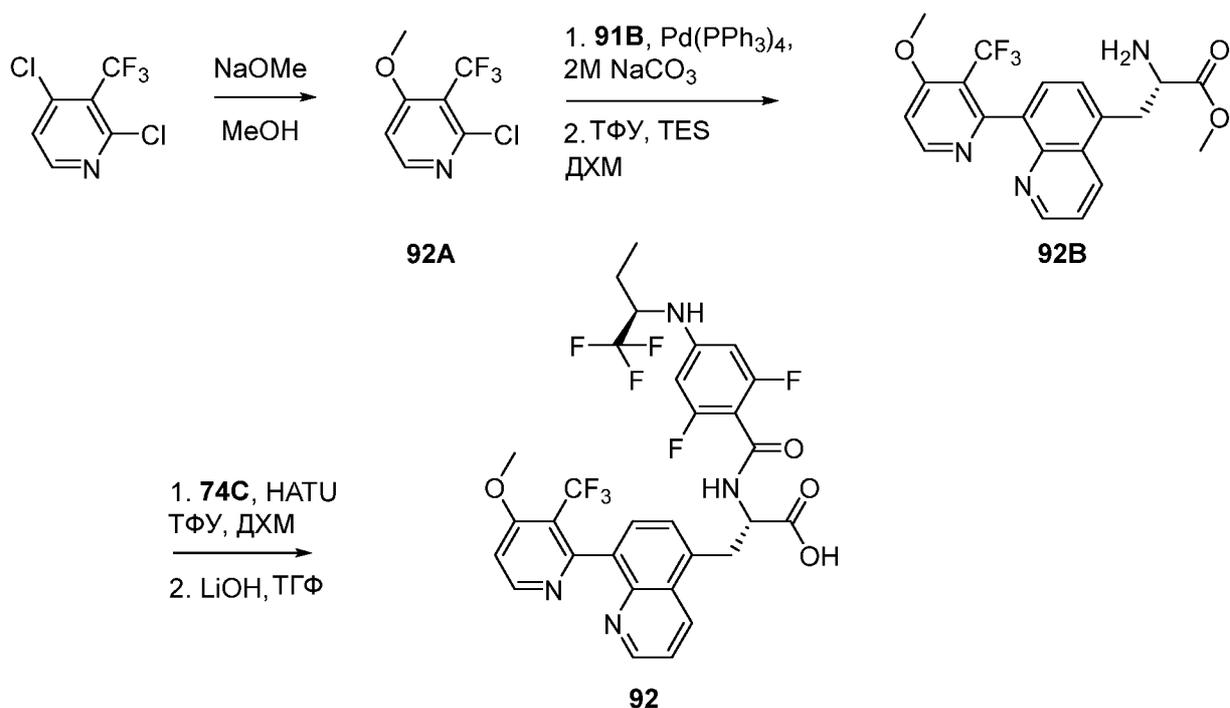
[0549] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**91**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74**, начиная с **91D**. МС (m/z) 671,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 – 8,70 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 9,4, 5,5 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,42 (dd, J = 11,4, 4,2 Гц, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,66 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,59 – 3,21 (m, 5H), 2,51 (s, 2H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,51 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,1 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 92

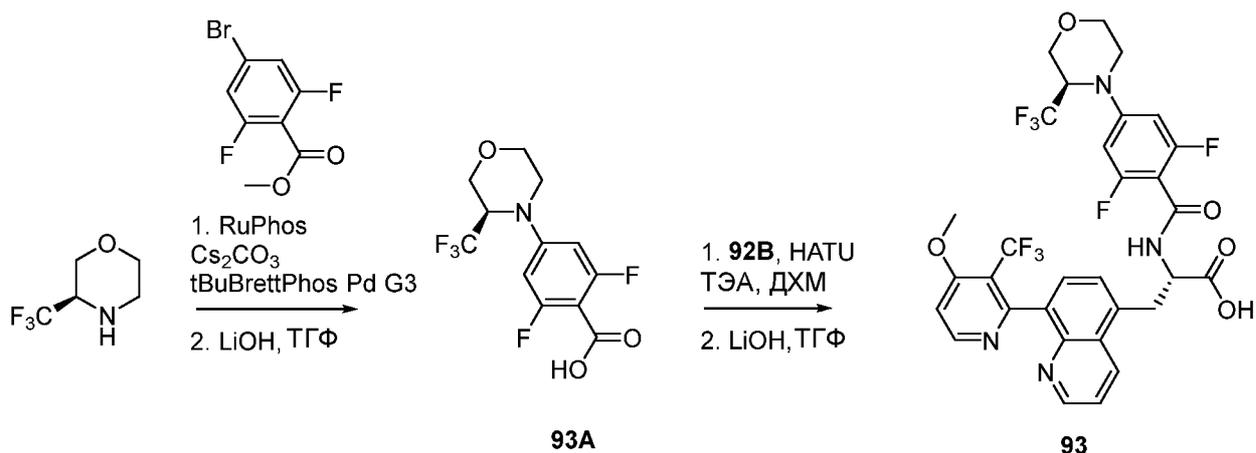
[0550] Синтез 2-хлор-4-метокси-3-(трифторметил)пиридина (**92A**): К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-3-(трифторметил)пиридина (157,5 мг, 0,729 ммоль) в метаноле при 0 °С добавляли метоксид натрия в виде порошка (118,19 мг, 2,188 ммоль). Реакционную смесь оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение 16 часов. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и полученный осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА в гексанах в качестве элюента с получением титульного соединения.

[0551] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(4-метокси-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**92B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с **92A**.

[0552] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(4-метокси-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**92**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74**, начиная с **92B**. МС (m/z) 657,8 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,73 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,62 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 7,44 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 6,76 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 11,7, 7,2 Гц, 2H), 4,68 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,74 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,69 - 3,64 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 0,93 (t, J = 7,4 Гц, 3H).



Пример 93



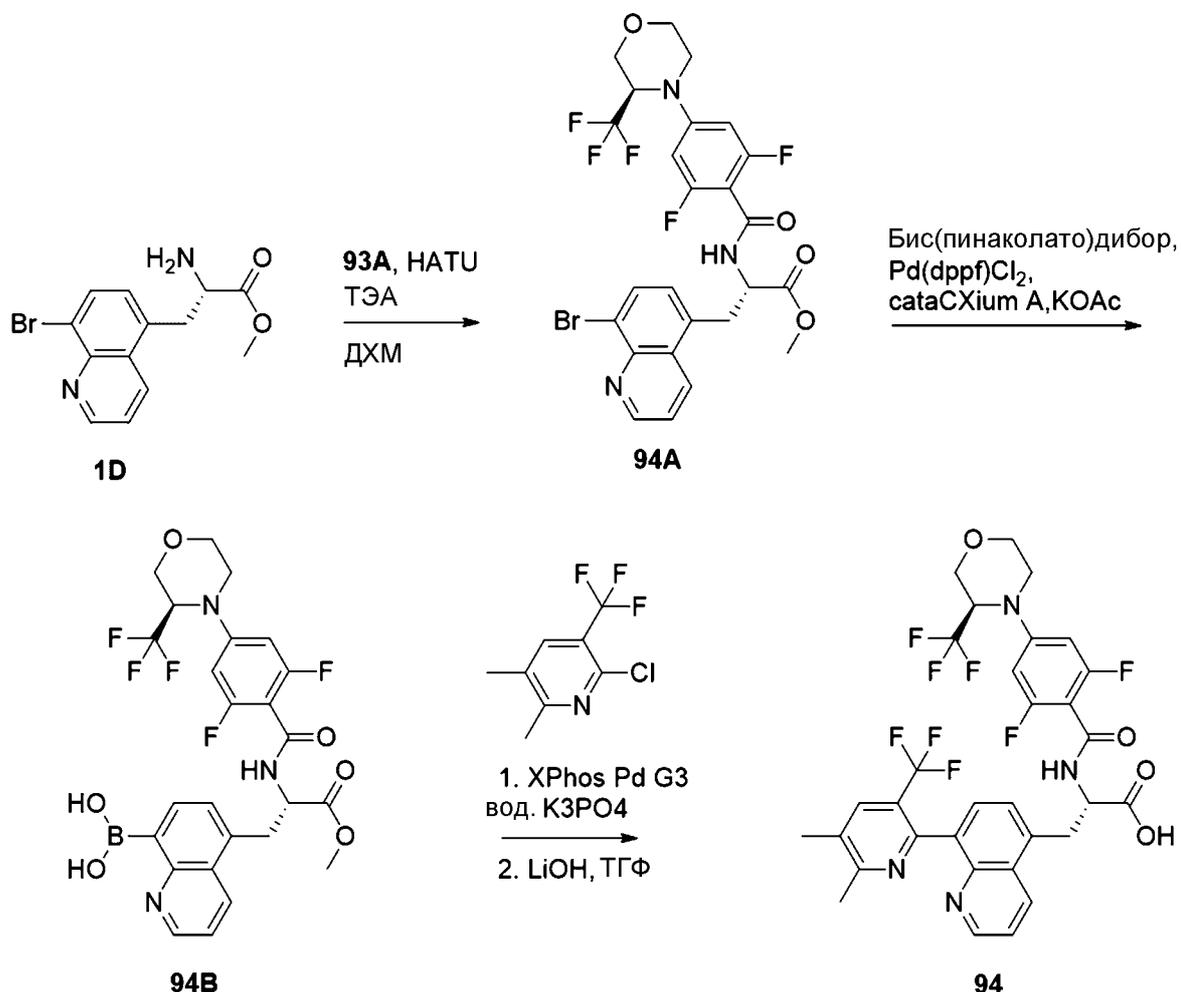
[0553] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-(3-(трифторметил)морфолино)бензойной кислоты (**93A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (R)-3-(трифторметил)морфолина.

[0554] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(4-метокси-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**93**):

Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **92B** и **93A**. МС (m/z) 685,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,63 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 13,0, 5,4 Гц, 3H), 7,46 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,76 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 4,91 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,95 (d,

J = 11,7 Гц, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,55 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 3,23 (t, J = 12,5 Гц, 1H).

Пример 94



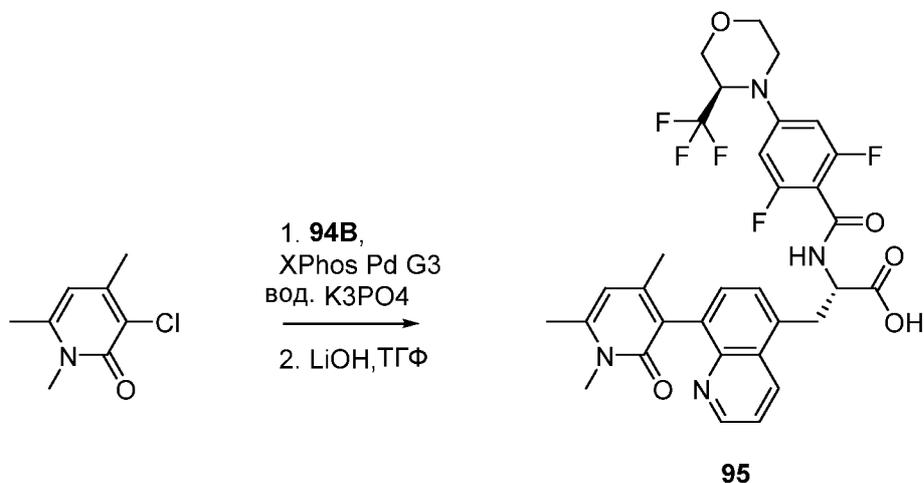
[0555] Синтез метил-(S)-3-(8-бромхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропаноата (**94A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** в Примере 16, начиная с **93A**.

[0556] Синтез (5-((S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино) бензамидо)-3-метокси-3-оксoproпил)хинолин-8-ил)бороновой кислоты (**94B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4B**, начиная с **94A**.

[0557] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(5,6-диметил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**94**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **94B** и 2-хлор-5,6-диметил-3-(трифторметил)пиридина. MS (m/z) 683,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,77 (dd, J =

4,0, 1,5 Гц, 1H), 8,67 – 8,59 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 – 7,47 (m, 3H), 6,74 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,95 – 4,84 (m, 1H), 4,72 – 4,61 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,98 – 3,86 (m, 1H), 3,72 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,58 – 3,30 (m, 3H), 3,21 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

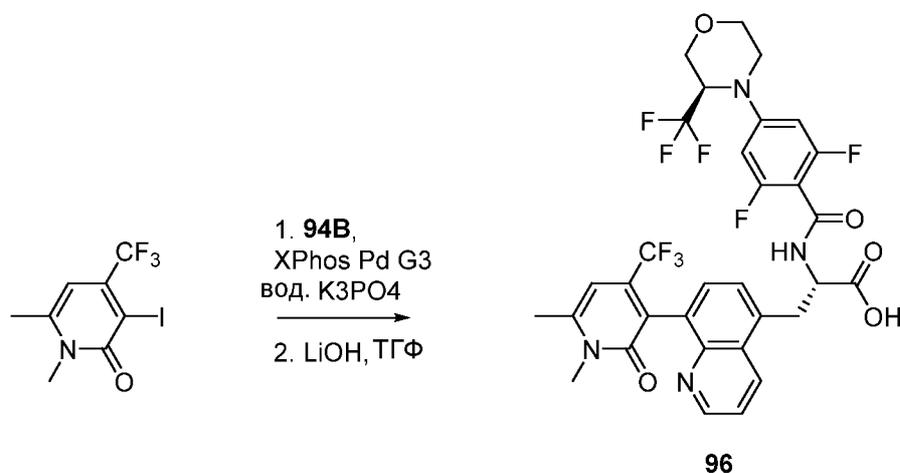
Пример 95



[0558] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**95**):

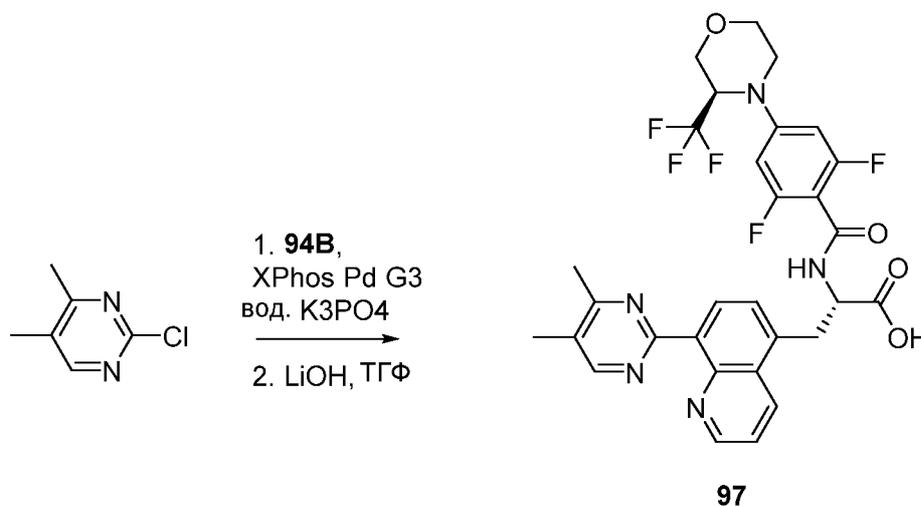
Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **94B** и 3-хлор-1,4,6-триметилпиридин-2(1H)-она. МС (m/z) 645,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 – 8,81 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 13,5, 7,3 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 11,5, 2,7 Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,88 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,69 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,70 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,46 – 3,34 (m, 4H), 3,21 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,73 (d, J = 10,6 Гц, 3H).

Пример 96



[0559] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**96**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11А** и **11**, начиная с **94В** и 3-йод-1,6-диметил-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она. МС (m/z) 699,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (dd, J = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 8,86 – 8,79 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 25,1, 8,5 Гц, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 11,6, 4,3 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,90 (dd, J = 8,7, 3,6 Гц, 1H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,75 – 3,62 (m, 2H), 3,60 – 3,32 (m, 6H), 3,23 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H).

Пример 97

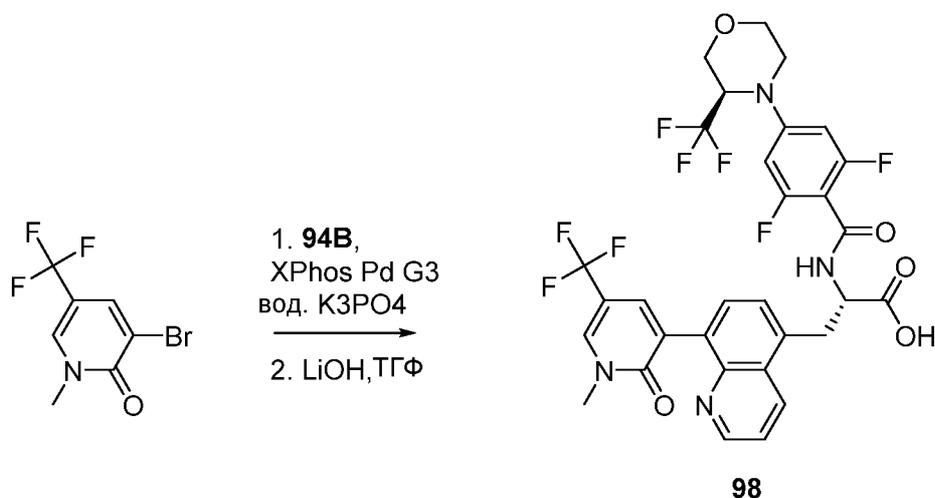


[0560] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(4,5-диметилпиримидин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**97**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11А** и **11**, начиная с **94В** и 2-хлор-4,5-диметилпиримидина. МС (m/z) 617,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 37,8, 12,3 Гц, 2H), 4,97 – 4,75 (m, 2H), 4,16 (dd, J = 12,9, 8,0 Гц, 1H), 3,91 (ddd, J = 25,2, 12,9, 4,2 Гц, 2H), 3,72 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 14,4, 11,1 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

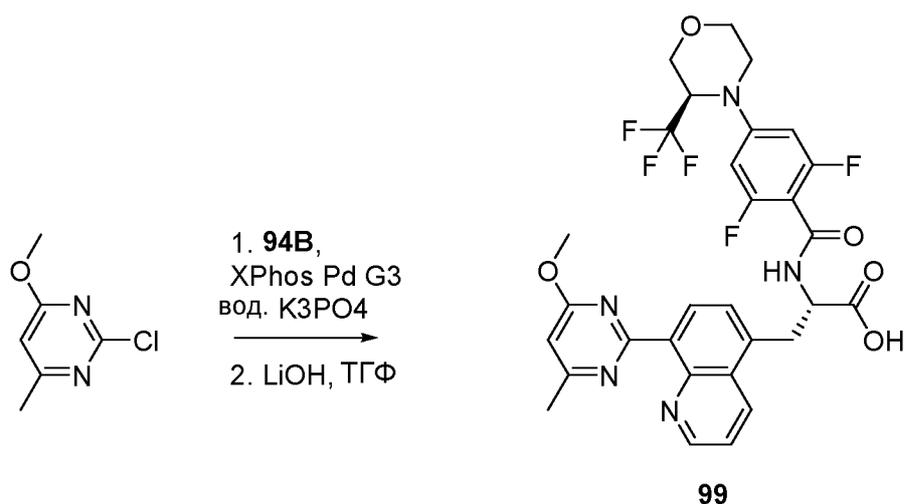
Пример 98

[0561] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2-оксо-5-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**98**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11А** и **11**, начиная с **94В** и 3-бром-1-метил-5-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она. МС (m/z) 685,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,96 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,50 (s,

1H), 7,73 – 7,64 (m, 3H), 7,61 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,91 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,44 (dd, J = 14,0, 9,3 Гц, 2H), 3,24 (t, J = 12,5 Гц, 1H).

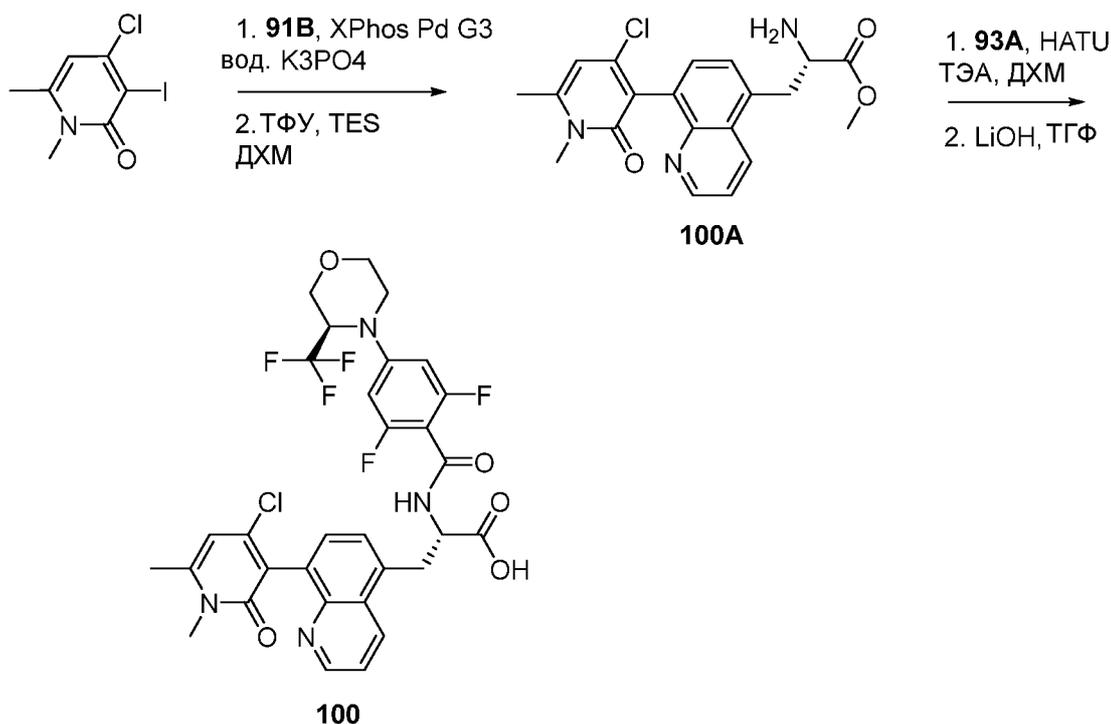


Пример 99



[0562] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**99**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11А** и **11**, начиная с **94В** и 2-хлор-4-метокси-6-метилпиримидина. МС (m/z) 632,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 9,39 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 9,04 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,18 (dd, J = 8,7, 5,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,72 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 4,94 – 4,78 (m, 2H), 4,15 (s, 4H), 4,00 – 3,84 (m, 2H), 3,74 (t, J = 16,0 Гц, 1H), 3,65 – 3,46 (m, 2H), 3,39 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,21 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H).

Пример 100



[0563] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро пиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**100A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с 4-хлор-3-йод-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она.

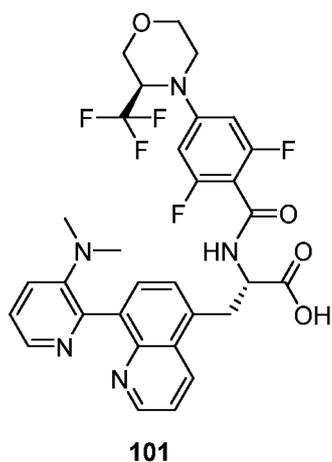
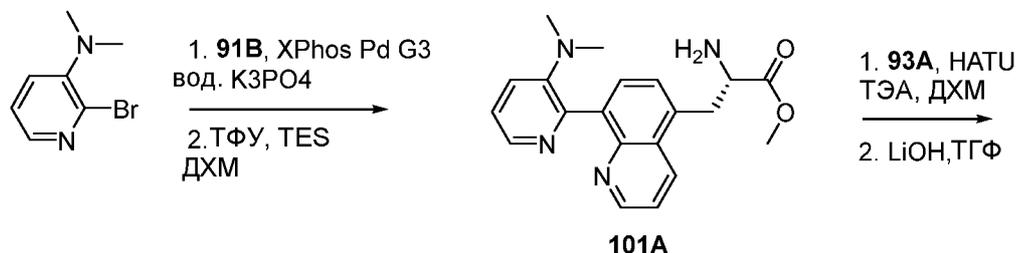
[0564] (S)-3-(8-(4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропановая кислота (**100**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **93**, начиная с **100A**. МС (m/z) 665,7 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 8,98 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,87 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 4,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 11,7, 3,9 Гц, 2H), 6,49 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 8,9, 3,6 Гц, 1H), 4,70 (dd, J = 12,5, 7,4 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 12,0, 8,5 Гц, 2H), 3,52 (d, J = 22,8 Гц, 1H), 3,45 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 3,41 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,24 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H).

Пример 101

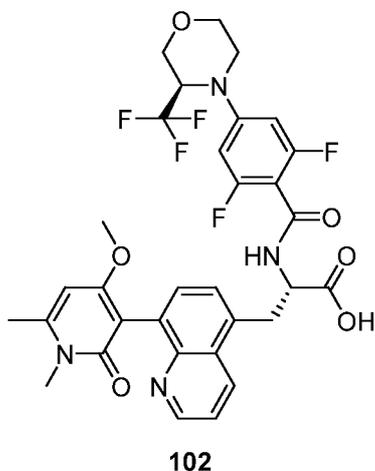
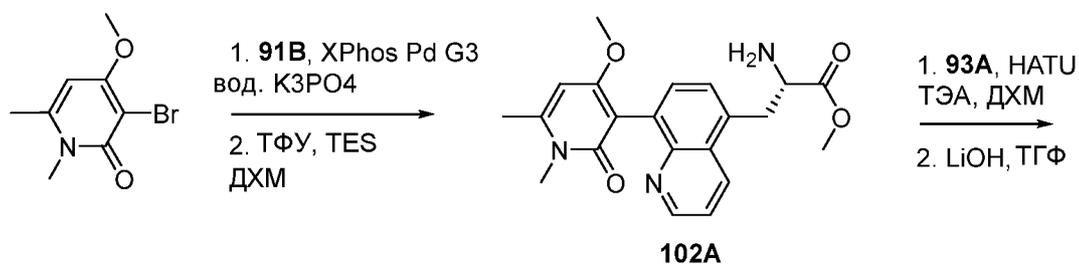
[0565] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(3-(диметиламино)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**101A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с 2-бром-N,N-диметилпиридин-3-амина.

[0566] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(3-(диметиламино)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**101**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **93**,

начиная с **101A**. МС (m/z) 630,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 – 8,92 (m, 2H), 8,77 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,91 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 6,74 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,90 (dd, J = 8,8, 3,5 Гц, 1H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 14,2, 4,4 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,62 – 3,36 (m, 3H), 3,23 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,50 (m, 6H).



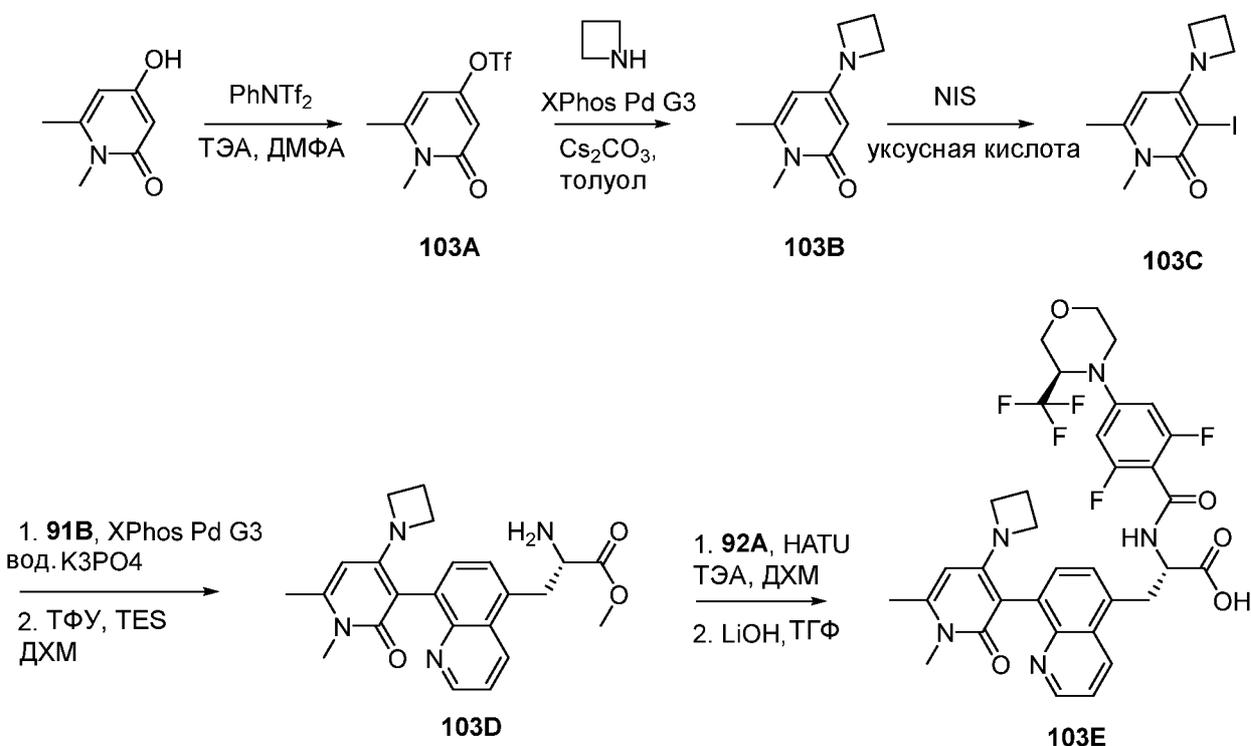
Пример 102



[0567] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(4-метокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**102A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с 3-бром-4-метокси-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она.

[0568] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(4-метокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**102**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **93**, начиная с **102A**. МС (m/z) 661,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,04 – 8,93 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,70 (m, 5H), 3,61 – 3,37 (m, 6H), 3,23 (t, J = 12,3 Гц, 1H).

Пример 103



[0569] Синтез 4-метилбензолсульфоната 1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ила (**103A**): К перемешиваемой суспензии 4-гидрокси-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она (1,5 г, 10,8 ммоль) в ТЭА (1,8 мл, 12,9 ммоль) в ДМФА (27 мл) добавляли N-Ph трифлиמיד (3,85 г, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, в это время суспендированные твердые вещества входили в раствор. Указанный раствор концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА в гексанах с получением титульного соединения.

[0570] Синтез 4-(азетидин-1-ил)-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она (**103B**): Во флакон под давлением добавляли **103A** (450 мг, 1,66 ммоль), азетидин (0,11 мл, 1,66 ммоль),

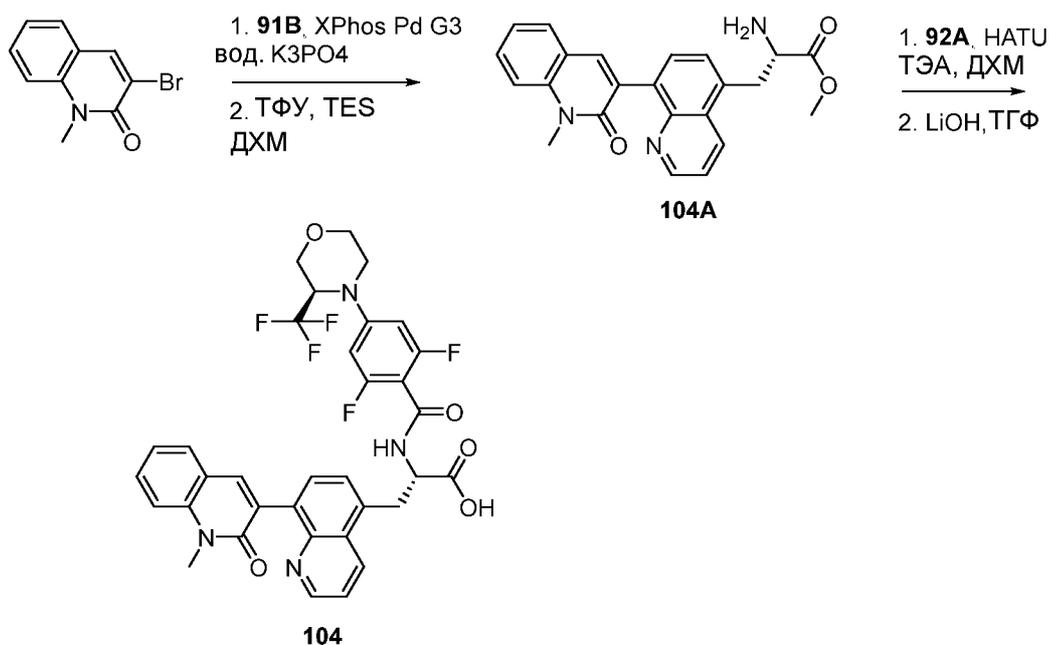
XPhos Pd G3 (140 мг, 0,17 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,08 г, 3,3 ммоль) в толуоле (5,5 мл). После барботирования N₂, смесь нагревали при 90 °С и оставляли для тщательного перемешивания на 90 мин. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита, промывая ЭА. Указанный раствор концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием MeOH в ДХМ с получением титульного соединения.

[0571] Синтез 4-(азетидин-1-ил)-3-йод-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она (**103C**): К перемешиваемому раствору **103B** (90 мг, 0,5 ммоль) в уксусной кислоте (0,5 мл) добавляли N-йодсукцинимид (125 мг, 0,56 ммоль). Спустя 10 мин концентрировали и добавляли 1:1 смесь вод насыщ NaHCO₃ и вод насыщ Na₂S₂O₃. Водный слой экстрагировали ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ЭА в гексанах с получением титульного соединения.

[0572] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(4-(азетидин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**103D**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с **103C**.

[0573] (S)-3-(8-(4-(азетидин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропановая кислота (**103E**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **93**, начиная с **103D**. MS (m/z) 686,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 9,05 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,91 (dd, J = 8,3, 3,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 27,1 Гц, 1H), 7,84 – 7,55 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 17,5, 11,8 Гц, 2H), 5,74 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 12,6, 4,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,73 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68 – 3,48 (m, 2H), 3,35 (d, J = 5,2 Гц, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,42 – 2,36 (m, 3H), 1,83 (dt, J = 27,5, 7,6 Гц, 1H).

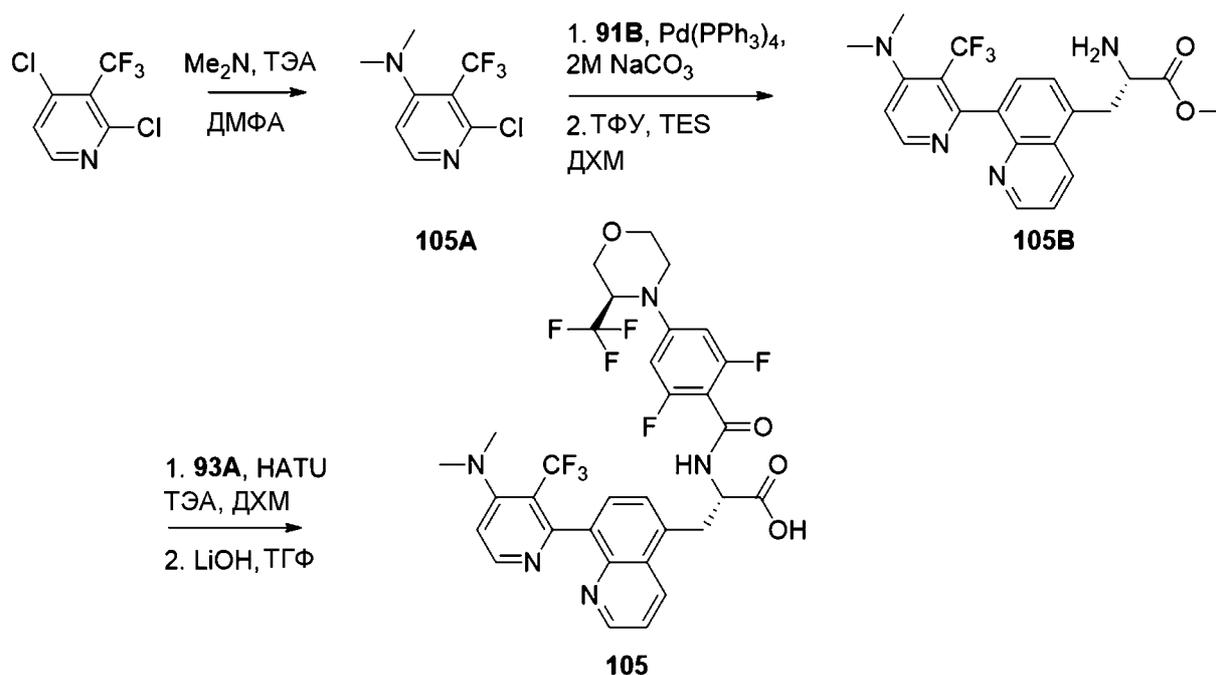
Пример 104



[0574] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5"-ил)пропаноата (**104A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с 3-бром-1-метилхинолин-2(1H)-она.

[0575] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5'-ил)пропановая кислота (**104**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **93**, начиная с **104A**. МС (m/z) 667,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, d, J = 8,0 Гц), 8,90 (1H, d, J = 4,2 Гц), 8,79 (1H, m), 7,99 (1H, s), 7,82 – 7,58 (6H, m), 7,32 (1H, t, J = 7,4 Гц), 6,78 (2H, d, J = 11,8 Гц), 4,95 – 4,88 (1H, m), 4,76 – 4,66 (1H, m), 4,16 (1H, d, J = 12,7 Гц), 3,96 (2H, dd, J = 11,4, 3,9 Гц), 3,70 (4H, m), 3,50 (3H, ddd, J = 44,1, 17,5, 11,8 Гц), 3,24 (1H, t, J = 12,6 Гц).

Пример 105

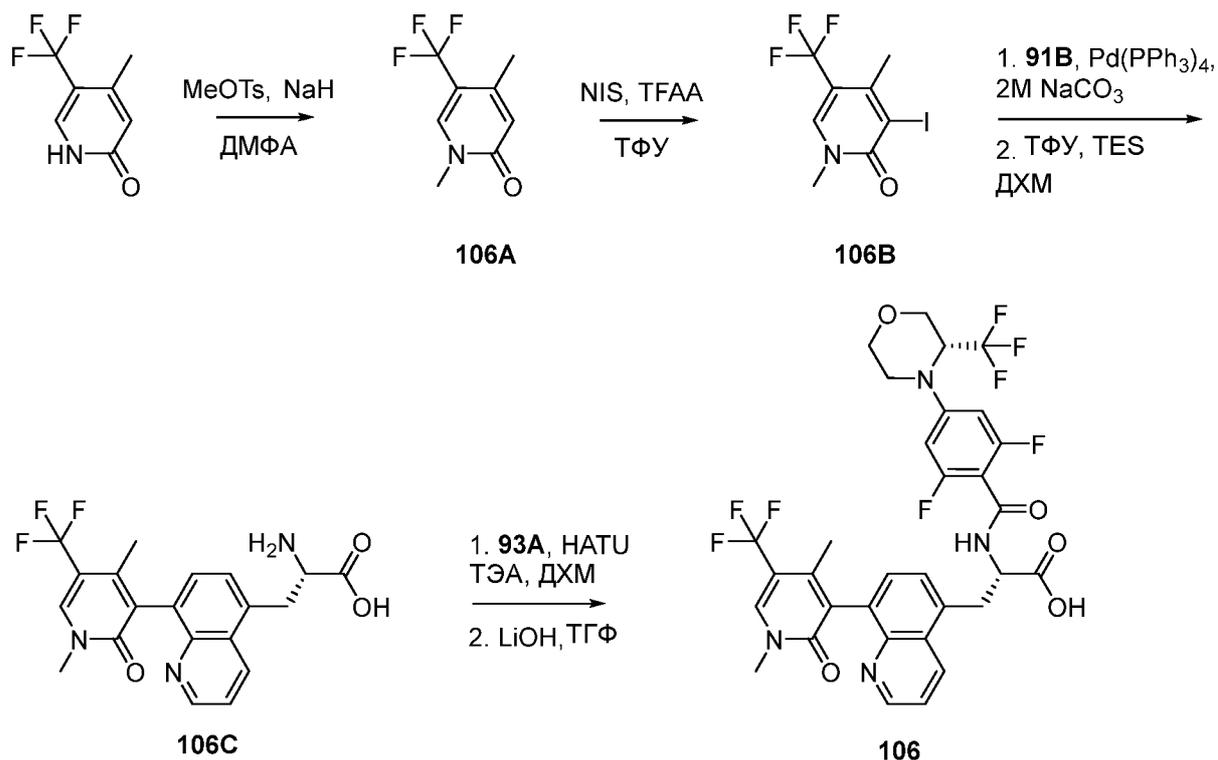


[0576] Синтез 2-хлор-N,N-диметил-3-(трифторметил)пиридин-4-амина (**105A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **92A** в Примере **92**, начиная с диметиламина.

[0577] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(4-(диметиламино)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**105B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с **105A**.

[0578] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(4-(диметиламино)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**105**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **93**, начиная с **105B**. МС (m/z) 698,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 9,00 (dd, J = 30,1, 6,7 Гц, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, J = 21,3 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 3,41 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,23 (s, 1H).

Пример 106



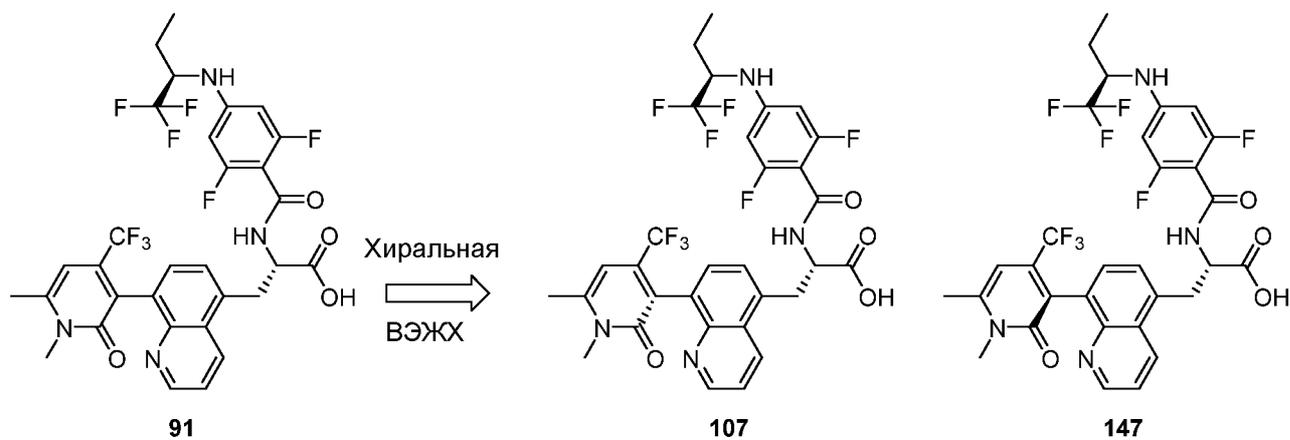
[0579] Синтез 1,4-диметил-5-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (**106A**): К перемешиваемому раствору 4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (100 мг, 0,056 ммоль) в ДМФА добавляли NaH (25 мг, 0,62 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 30 мин, за это время барботирование прекращалось. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли п-толуолсульфонат метила (116 мг, 0,062 ммоль). Спустя 4 ч реакционную смесь оставляли для нагревания до КТ, концентрировали под пониженным давлением, и очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя Нех/ЕА 0-100%, с получением титulyного соединения.

[0580] Синтез 3-йод-1,4-диметил-5-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (**106B**): К перемешиваемому раствору **106A** (0,72 г, 4 ммоль) в чистой ТФУ добавляли ТФА (1,6 г, 8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 5 мин в запечатанном флаконе с последующим добавлением NIS (1,08 г, 5 ммоль) и дополнительным нагреванием при 60 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, и ТФУ удаляли под пониженным давлением. Осадок растворяли в ЭА и промывали насыщ. бикарбонатом натрия, затем солевым раствором. Органический слой фильтровали, затем концентрировали с получением титulyного соединения без дополнительной очистки.

[0581] Синтез (S)-2-амино-3-(8-(1,4-диметил-2-оксо-5-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**106C**): Титulyное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с **106B**.

[0582] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1,4-диметил-2-оксо-5-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**106**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **93**, начиная с **106С**. МС (m/z) 699,3 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,94 (s, 1H), 8,94 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 8,86 (t, J = 3,0 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 11,4, 7,3 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 4,90 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,74 (dd, J = 9,1, 5,0 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,86 – 3,64 (m, 2H), 3,56 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,23 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 1,83 (d, J = 10,2 Гц, 3H).

Пример 107



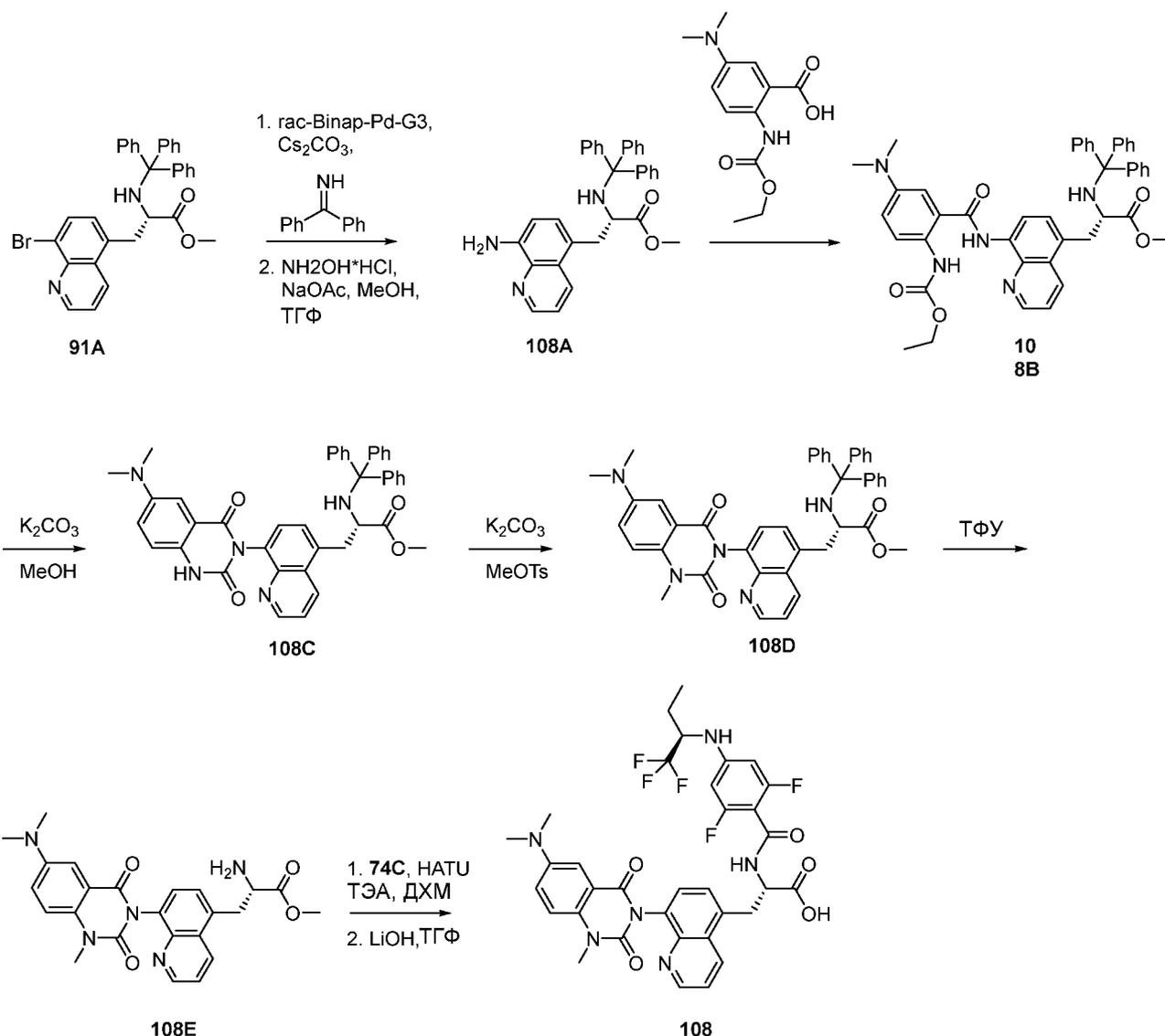
[0583] Получение (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**107**): **91** разделяли на 2 его атропизомерных энантиомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 30% соразтворителя MeOH, при скорости потока 60 мл/мин, с использованием колонки IC 5 мкм 21x250 мм. Титульное соединение определяли в виде первого элюируемого пика. МС (m/z) 671,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 – 8,72 (m, 2H), 8,63 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,42 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,41 (m, 7H), 1,75 (s, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 108

[0584] Синтез метил-(S)-3-(8-аминохинолин-5-ил)-2-(тритиламино)пропаноата (**108A**). К перемешиваемому раствору (**91A**) (1,148 г, 2,08 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (2,04 г, 6 ммоль), имин бензофенона, (755 мг, 4,16 ммоль), гас-Binar-Pd-G3 (103 мг, 0,1 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение ночи, охлаждали до КТ, разбавляли ТГФ и добавляли гидрохлорид гидроксилamina (289 мг, 4,1 ммоль) и ацетат

натрия (850 мг, 6 ммоль) и метанол (1 мл), и оставляли для перемешивания в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органические экстракты высушивали над сульфатом магния и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами и этилацетатом, с получением титульного соединения.

[0585] Синтез метил-(S)-3-(8-(5-(диметиламино)-2-((этоксикарбонил)амино)бензамидо)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**108B**). Перемешиваемый раствор 2-амино-5-(диметиламино)бензойной кислоты (299 мг, 1,6 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) охлаждали до 0° С и добавляли пиридин (672 мкл, 8,3 ммоль) и этилхлорформиат (0,635 мл, 6,645 ммоль). Смесь удаляли из ледяной ванны и оставляли для нагревания до КТ в течение 30 минут. Затем добавляли этанол, и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Всю указанную смесь затем добавляли к **108A** (675 мг, 1,38 ммоль), растворенному в ДМФА (4мл) и оставляли для перемешивания в течение 4 ч. Растворители удаляли в роторном испарителе, и смесь продуктов суспендировали с ДХМ и добавляли к силикагелю, который элюировали гексанами и этилацетатом с получением титульного соединения.



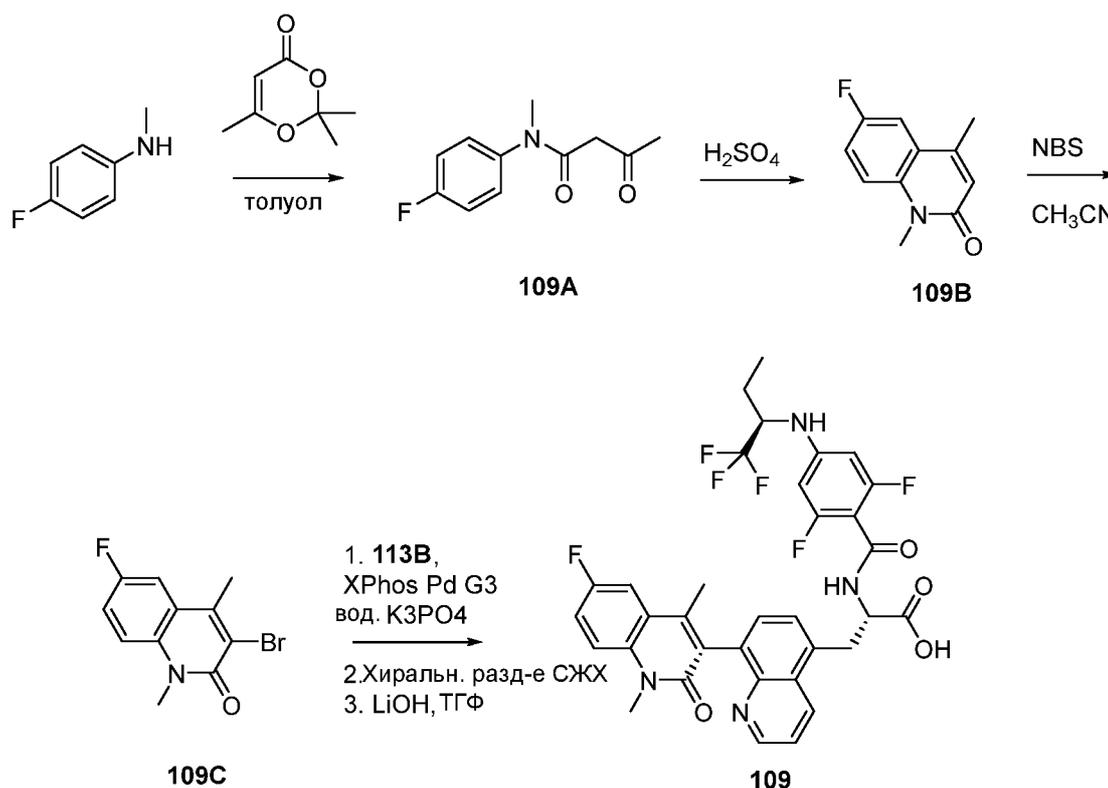
[0586] Синтез метил-(S)-3-(8-(6-(диметиламино)-2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**108C**). К перемешиваемому раствору **108B** (100 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонат калия (96 мг, 0,695ммоль) и метанол (1мл). Смесь перемешивали в течение ночи, и затем ее адсорбировали напрямую в силикагель и подвергали хроматографии, элюируя гексанами и этилацетатом, с получением титульного соединения.

[0587] Синтез метил-(S)-3-(8-(6-(диметиламино)-1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**108D**): К перемешиваемому раствору **108C** (250 мг, 0,37 моль) в ДМФА (1 мл) добавляли карбонат калия (51 мг, 0,37 ммоль) и метилтозилат (103 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали под пониженным давлением с получением вещества, которое подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ЭА в гексане, с получением титульного соединения.

[0588] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(6-(диметиламино)-1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**108E**). **108D** растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл), и оставляли для перемешивания в течение 4 ч. Смесь концентрировали и использовали без дальнейшей очистки.

[0589] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(6-(диметиламино)-1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**108**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74**, начиная с **108E**. МС (m/z) 699,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 – 8,79 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,78 – 7,55 (m, 3H), 7,44 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 9,5, 2,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,7 Гц, 3H), 5,74 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,51 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 3,49 – 3,30 (m, 1H), 2,94 (s, 6H).

Пример 109



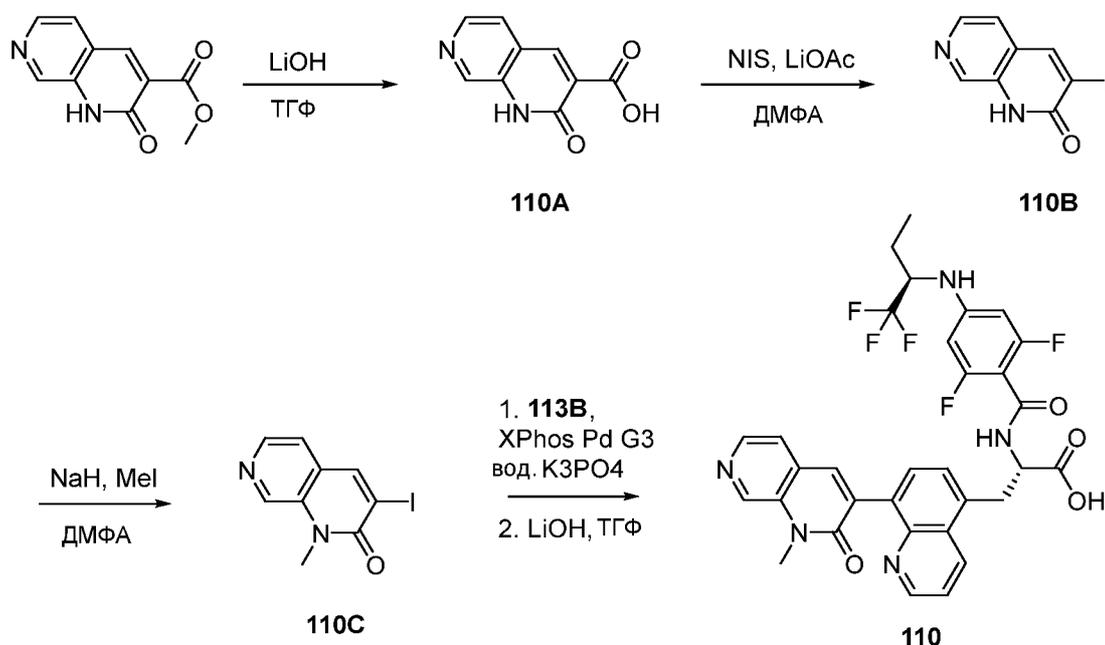
[0590] Синтез N-(4-фторфенил)-N-метил-3-оксобутанамида (**109A**): К раствору 4-фтор-N-метиланилина (0,500 г, 4,00 ммоль) в толуоле (4,0 мл) при 110 °С в открытом флаконе (для выпаривания побочного продукта - ацетона) добавляли 2,2,6-триметил-4H-1,3-диоксин-4-он (0,568 г, 4,00 ммоль), и смесь нагревали при 110 °С в течение 3 ч. После завершения растворитель выпаривали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии с использованием ЭА в гексанах с получением указанного продукта (смесь кето- и енольной форм).

[0591] Синтез 6-фтор-1,4-диметилхинолин-2(1H)-она (**109B**): Смесь **109A** (0,250 г, 1,20 ммоль) и концентрированной H₂SO₄ (5,53 г, 56,4 ммоль) нагревали при 95 °С в течение 2 ч. После завершения, реакционную смесь выливали на лед. Осадок отфильтровывали с получением указанного продукта, который использовали без дальнейшей очистки.

[0592] Синтез 6-фтор-1,4-диметилхинолин-2(1H)-она (**109C**): Во флакон для микроволнового реактора добавляли **109B** (0,210 г, 1,10 ммоль), NBS (0,489 г, 2,75 ммоль) и CH₃CN (11 мл), и смесь нагревали при 100 °С в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали с получением титульного соединения и использовали без дальнейшей очистки.

[0593] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(6-фтор-1,4-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5'-ил)пропановая кислота (**109**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **113**, начиная с **109C**. МС (m/z) 671,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (dd, J = 9,8, 6,2 Гц, 3H), 7,80 – 7,49 (m, 6H), 6,76 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,49 – 6,38 (m, 2H), 4,72 (ddd, J = 10,6, 8,3, 4,2 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 4,1 Гц, 3H), 3,65 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,35 (dd, J = 14,3, 10,5 Гц, 1H), 2,06 (d, J = 9,3 Гц, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,8, 7,4, 3,3 Гц, 1H), 1,51 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,0 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 110



[0594] Синтез 2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**110A**): К суспензии метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-карбоксилата (0,109 г, 0,534 ммоль) в ТГФ/H₂O (1:1/0,76 мл) добавляли LiOH (64,0 мг, 2,67 ммоль), и смесь нагревали

при 65 °С в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали с получением титульного соединения и использовали без дальнейшей очистки.

[0595] Синтез 2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**110B**): Во флакон для микроволнового реактора добавляли **110A** (0,200 г, 1,05 ммоль), NIS (0,828 г, 3,68 ммоль), LiOAc (0,104 г, 1,58 ммоль) и смесь ДМФА/воды (9:1, 12 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 120 °С в течение 1 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и указанное вещество использовали без дальнейшей очистки.

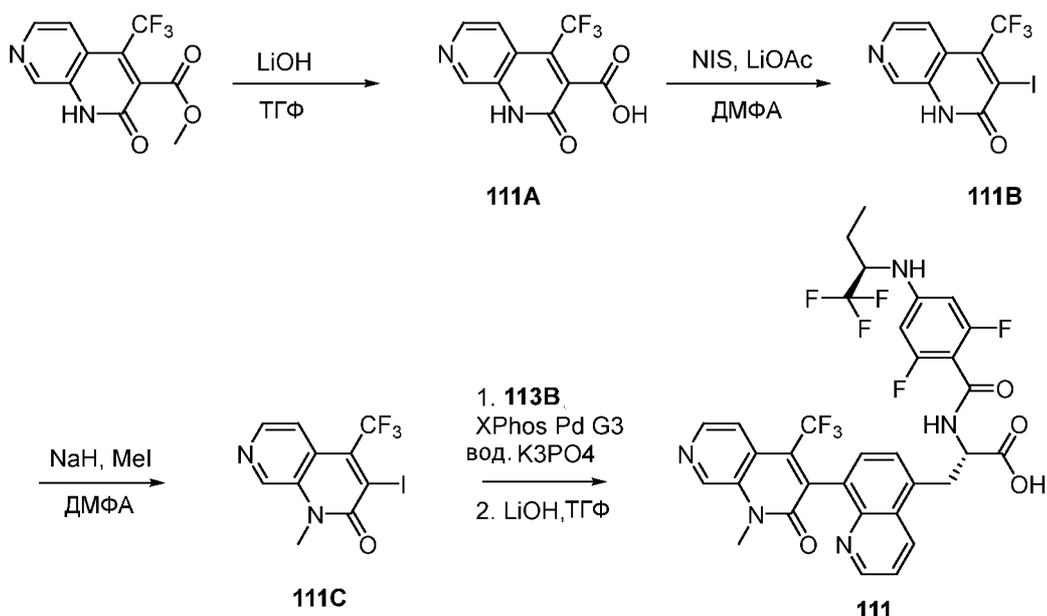
[0596] Синтез 2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**110C**): К раствору **110B** (0,275 г, 1,01 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С добавляли NaN (32,0 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин при 0 °С с последующим добавлением йодметана (0,187 г, 1,31 ммоль). Холодную ванну удаляли, и смесь перемешивали в течение 45 мин при КТ. После завершения растворитель удаляли под пониженным давлением, и указанное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии с использованием MeOH в ДХМ (0-25%) с получением титульного соединения.

[0597] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**110**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **113**, начиная с **110C**. MS (m/z) 640,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,87 – 8,79 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,50 – 6,42 (m, 2H), 4,72 – 4,64 (m, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,77 (s, 5H), 3,75 – 3,69 (m, 8H), 3,43 (dd, J = 13,8, 9,4 Гц, 3H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,60 – 1,47 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 111

[0598] Синтез 2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**111A**): К суспензии метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-карбоксилата (0,109 г, 0,534 ммоль) в ТГФ/Н₂O (1:1/0,76 мл) добавляли LiOH (64,0 мг, 2,67 ммоль), и смесь нагревали при 65 °С в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали с получением титульного соединения и использовали без дальнейшей очистки.

[0599] Синтез 2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**111B**): Во флакон для микроволнового реактора добавляли **111A** (0,200 г, 1,05 ммоль), NIS (0,828 г, 3,68 ммоль), LiOAc (0,104 г, 1,58 ммоль) и смесь ДМФА/воды (9:1, 12 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 120 °С в течение 1 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и указанное вещество использовали без дальнейшей очистки.

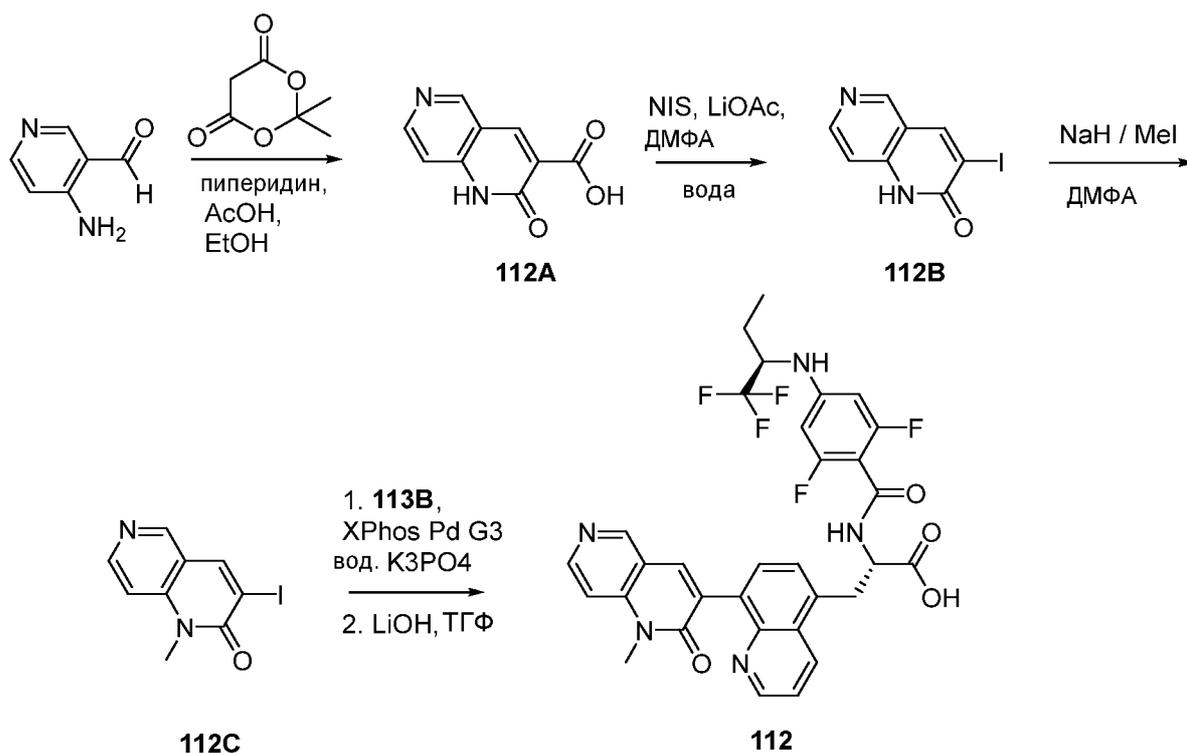


[0600] Синтез 2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**111C**): К раствору **111B** (0,275 г, 1,01 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С добавляли NaH (32,0 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин при 0 °С с последующим добавлением йодметана (0,187 г, 1,31 ммоль). Холодную ванну удаляли, и смесь перемешивали в течение 45 мин при КТ. После завершения растворитель удаляли под пониженным давлением, и указанное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии с использованием MeOH в ДХМ (0-25%) с получением титального соединения.

[0601] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,7-нафтиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**111**): Титальное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **113**, начиная с **111C**. МС (m/z) 708,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,86 – 8,75 (m, 2H), 8,61 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J = 18,7, 8,8, 5,3 Гц, 3H), 7,24 (dd, J = 36,0, 7,8 Гц, 1H), 6,76 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,57 – 6,36 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 – 3,61 (m, 1H), 2,89 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (m, 1H), 1,77 (dd, J = 14,3, 7,2 Гц, 1H), 1,61 – 1,44 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,93 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 112

[0602] Синтез 2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**112A**): К перемешиваемому раствору 4-аминоникотинальдегида (0,15 г, 1,2 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли кислоту Мельдрума (0,17 г, 1,2 ммоль), пиперидин (10 мкл, 0,13 ммоль) и уксусную кислоту (20 мкл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин и затем нагревали при 100 °С в течение 2 ч. После охлаждения до КТ, продукт фильтровали, промывали EtOH и высушивали под вакуумом с получением титального соединения.



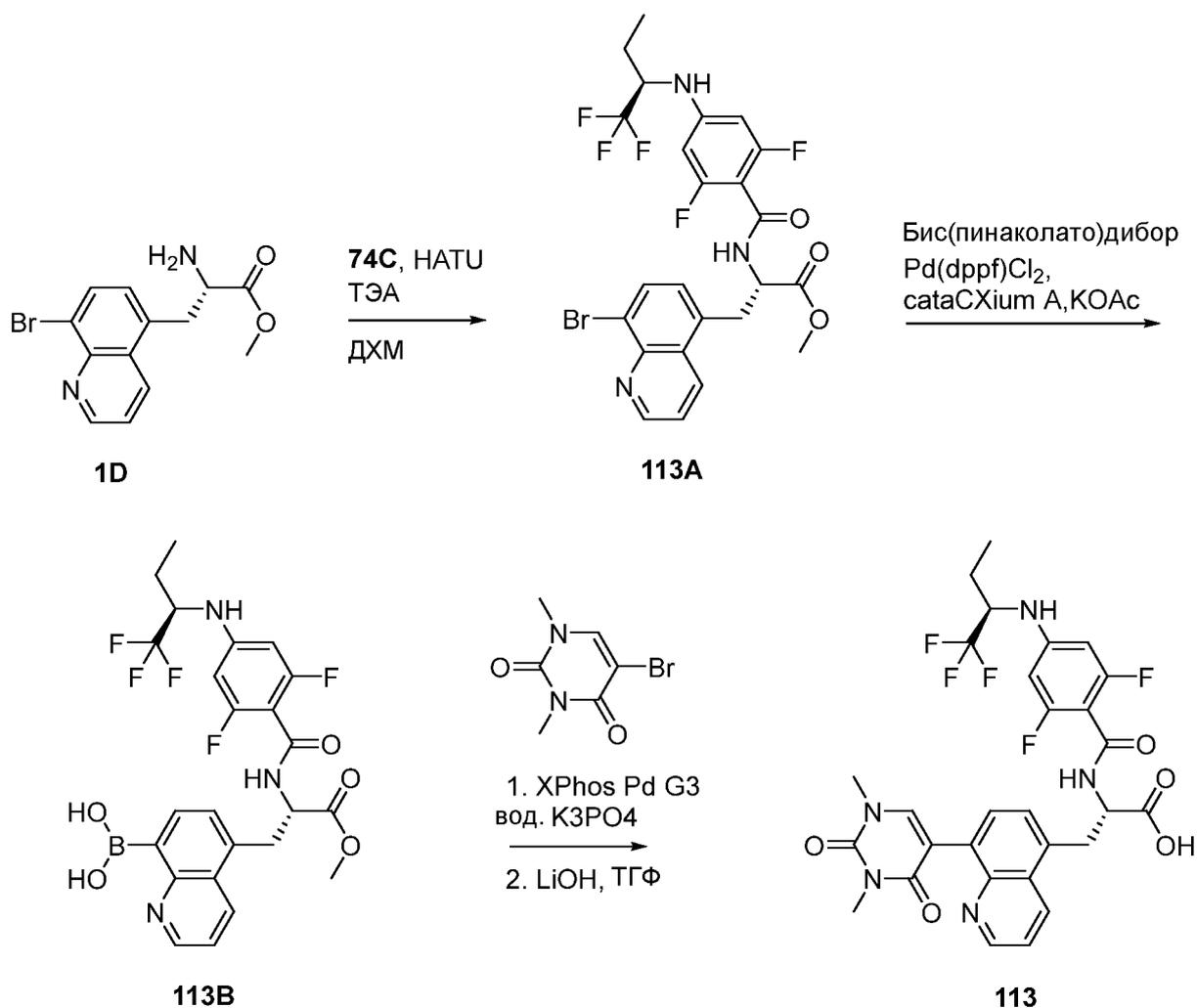
[0603] Синтез 3-йод-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (**112B**): Во флакон для микроволнового реактора (10 мл), содержащий раствор соединения **112A** (80 мг, 0,42 ммоль) в смеси ДМФА/воды (9:1, 5 мл), добавляли NIS (331 мг, 1,47 ммоль) и LiOAc (42 мг, 0,63 ммоль). Флакон запечатывали и затем нагревали при помощи микроволнового излучения при 120 °С в течение 30 мин. После охлаждения добавляли воду, и смесь экстрагировали добавлением ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

[0604] Синтез 3-йод-1-метил-1,6-нафтиридин-2-она (**112C**): К перемешиваемому раствору соединения **112B** (114 мг, 0,42 ммоль) в ДМФА (4 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (60%, 20 мг, 0,5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С с последующим добавлением MeI (31 мкл, 0,5 ммоль). Ледяную ванну удаляли, и реакцию перемешивали при КТ в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли ЭА и воду. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением титульного соединения.

[0605] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**112**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза

соединения **113**, начиная с **112С**. МС (m/z) 640,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,87 - 8,81 (m, 2H), 8,79 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,76 - 4,61 (m, 1H), 4,31 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 14,5, 9,9 Гц, 1H), 1,78 (ddd, J = 13,7, 7,2, 3,2 Гц, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 113

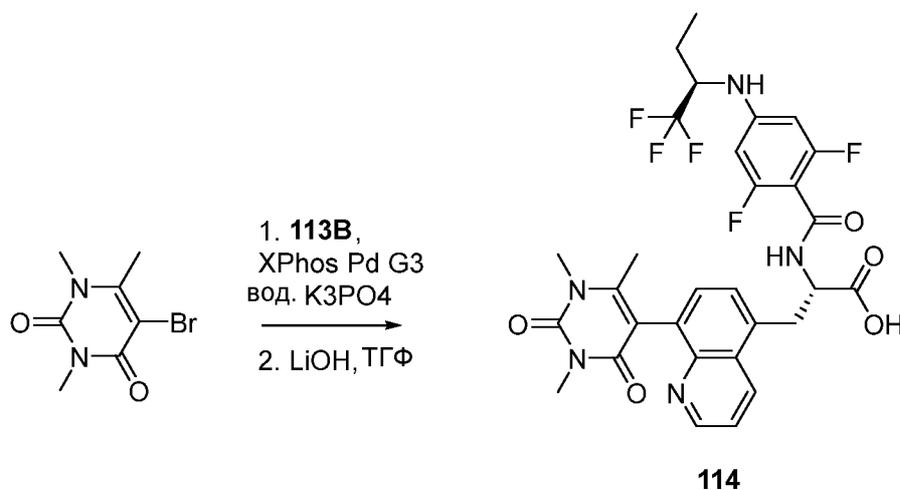


[0606] Синтез метил-(S)-3-(8-бромхинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропаноата (**113А**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16А** в Примере 16, начиная с **74С**.

[0607] Синтез (5-((S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо) - 3-метокси-3-оксopропил)хинолин-8-ил)бороновой кислоты (**113В**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4В**, начиная с **113А**.

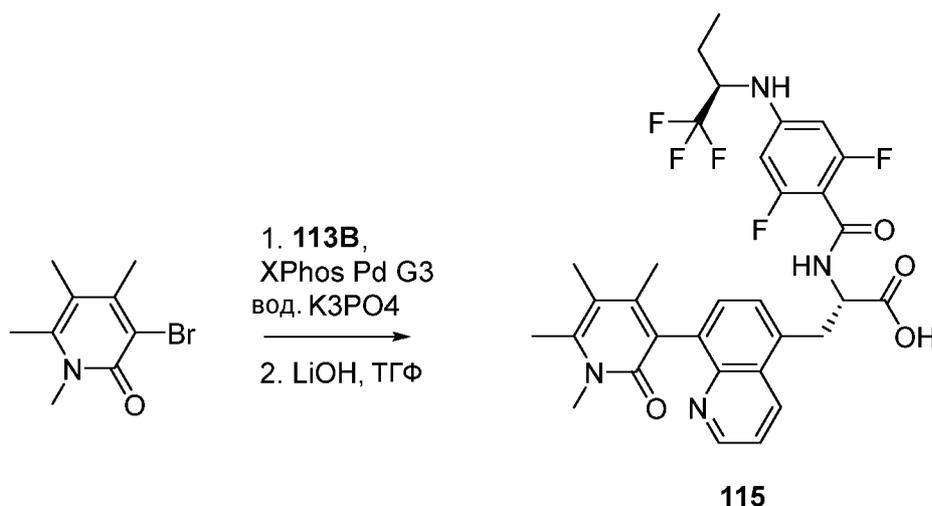
[0608] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**113**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 5-бром-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона. МС (m/z) 620,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 – 8,83 (m, 1H), 8,78 (dd, J = 15,0, 8,3 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,84 – 6,69 (m, 1H), 6,43 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,63 (td, J = 9,3, 4,5 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 14,4, 4,5 Гц, 1H), 3,39 (s, 4H), 3,24 (s, 3H), 1,75 (ddt, J = 15,0, 7,7, 3,9 Гц, 1H), 1,51 (ddt, J = 17,8, 14,5, 7,3 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 114



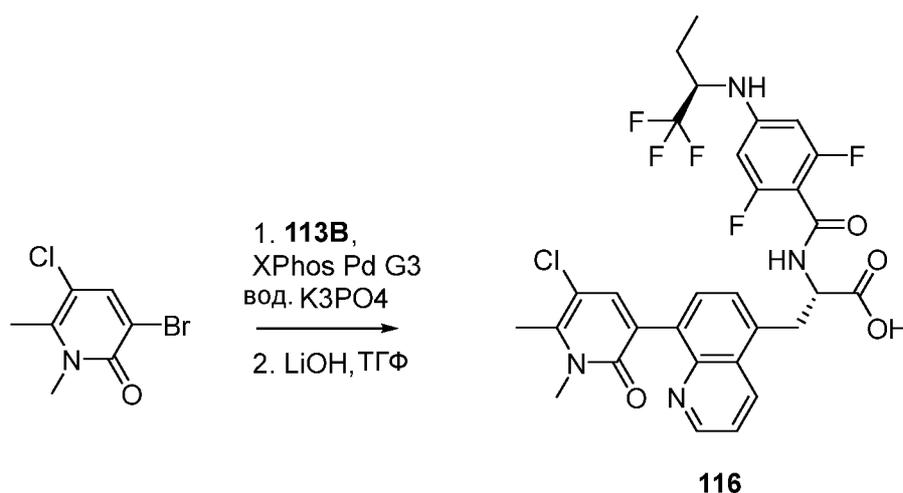
[0609] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,3,6-триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**114**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 5-бром-1,3,6-триметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона. МС (m/z) 634,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,76 – 7,44 (m, 3H), 6,78 – 6,67 (m, 1H), 6,41 (dd, J = 11,3, 3,5 Гц, 2H), 4,73 – 4,57 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,72 (ddd, J = 56,2, 14,3, 4,5 Гц, 1H), 3,45 (d, J = 1,6 Гц, 4H), 3,21 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,92 (d, J = 10,1 Гц, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,6, 7,3, 3,2 Гц, 1H), 1,50 (ddd, J = 13,7, 10,3, 7,0 Гц, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 115



[0610] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,4,5,6-тетраметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**115**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 3-бром-1,4,5,6-тетраметилпиридин-2(1H)-она. МС (m/z) 631,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 – 8,86 (m, 1H), 8,79 (dd, J = 7,8, 3,0 Гц, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 11,8, 7,3 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 9,2, 4,4 Гц, 1H), 6,47 – 6,39 (m, 2H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 13,8, 10,2 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,09 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,75 (d, J = 10,8 Гц, 3H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 116

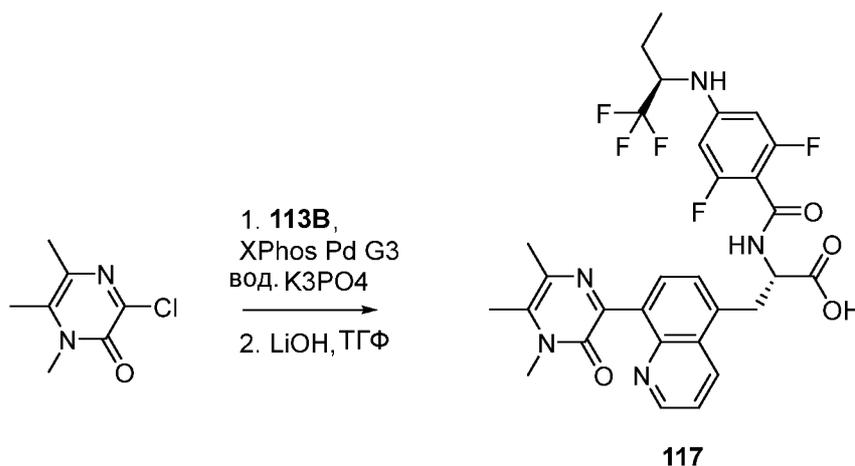


[0611] (S)-3-(8-(5-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)пропановая кислота (**116**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 3-бром-5-хлор-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она.

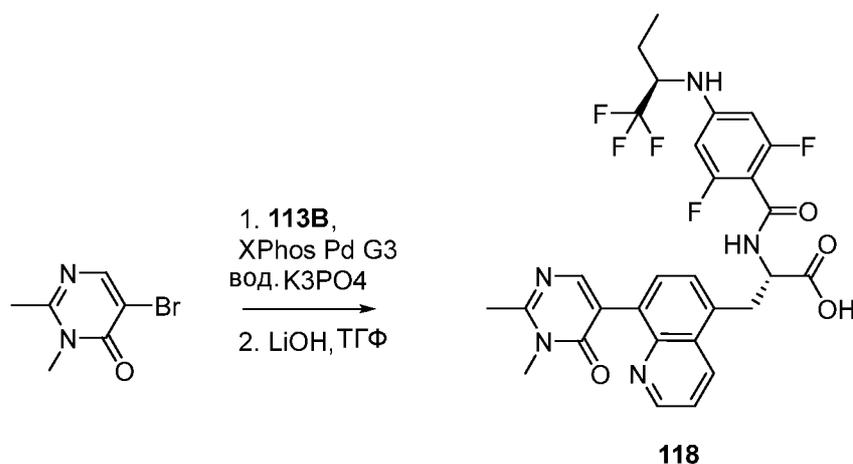
МС (m/z) 637,3 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (dd, J = 4,5, 1,5 Гц, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 14,5, 4,6 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 14,5, 9,8 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 117

[0612] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(4,5,6-триметил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**117**):
 Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 3-хлор-1,5,6-триметилпиразин-2(1H)-она. МС (m/z) 618,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,84 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,68 (dt, J = 8,6, 4,1 Гц, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 14,4, 4,6 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 14,4, 9,7 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 13,8, 7,2, 3,3 Гц, 1H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).



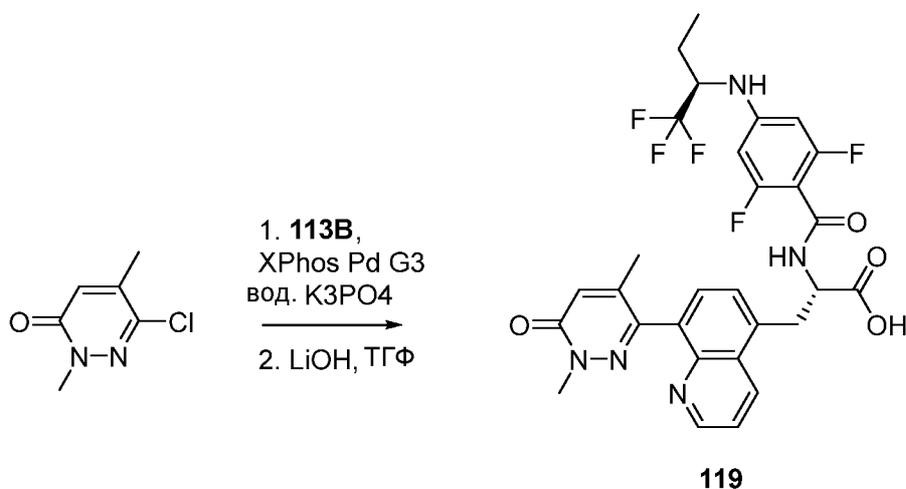
Пример 118



[0613] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,2-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**118**):

Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 5-бром-2,3-диметилпиримидин-4(3H)-она. МС (m/z) 604,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (dd, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 3,9 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,70 – 4,55 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,70 (dd, J = 14,4, 4,6 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 14,5, 9,8 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 13,7, 7,3, 3,2 Гц, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,2 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

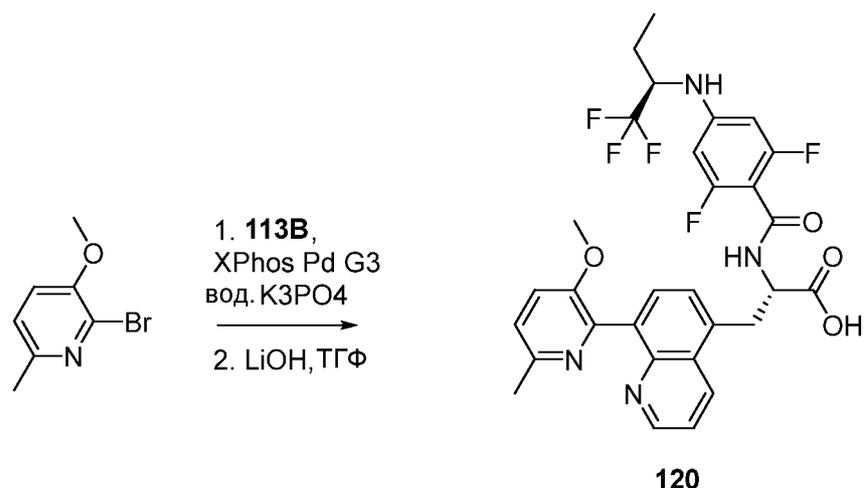
Пример 119



[0614] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**119**):

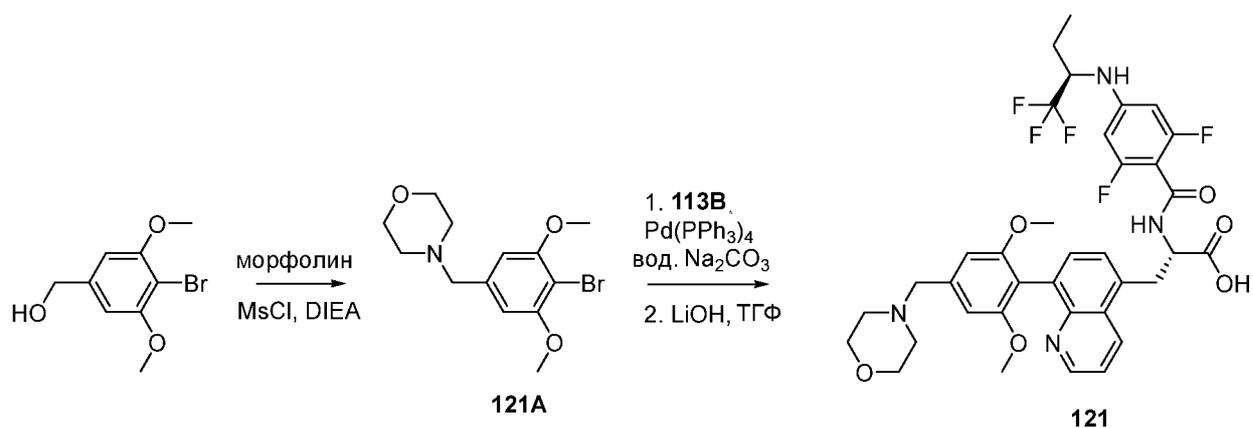
Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 6-хлор-2,5-диметилпиридазин-3(2H)-она. МС (m/z) 604,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 3H), 6,86 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,67 (t, J = 11,3 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 14,3, 4,5 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 14,3, 10,1 Гц, 1H), 1,74 (d, J = 1,2 Гц, 4H), 1,50 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,1 Гц, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 120



[0615] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(3-метокси-6-метилпиридин-2-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**120**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 2-бром-3-метокси-6-метилпиридина. МС (m/z) 603,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (dd, J = 11,7, 5,9 Гц, 2H), 8,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (d, J = 24,9 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 6,79 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,31 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,54 (dd, J = 15,7, 7,7 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 121



[0616] Синтез 4-(4-бром-3,5-диметоксibenзил)морфолина (**121A**): К перемешиваемому раствору (4-бром-3,5-диметоксифенил)метанола (300 мг, 1,214 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,306 мл, 2,428 ммоль). По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,094 мл, 1,214 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 5 мин. По каплям добавляли морфолин (0,134 мл, 3,642 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением,

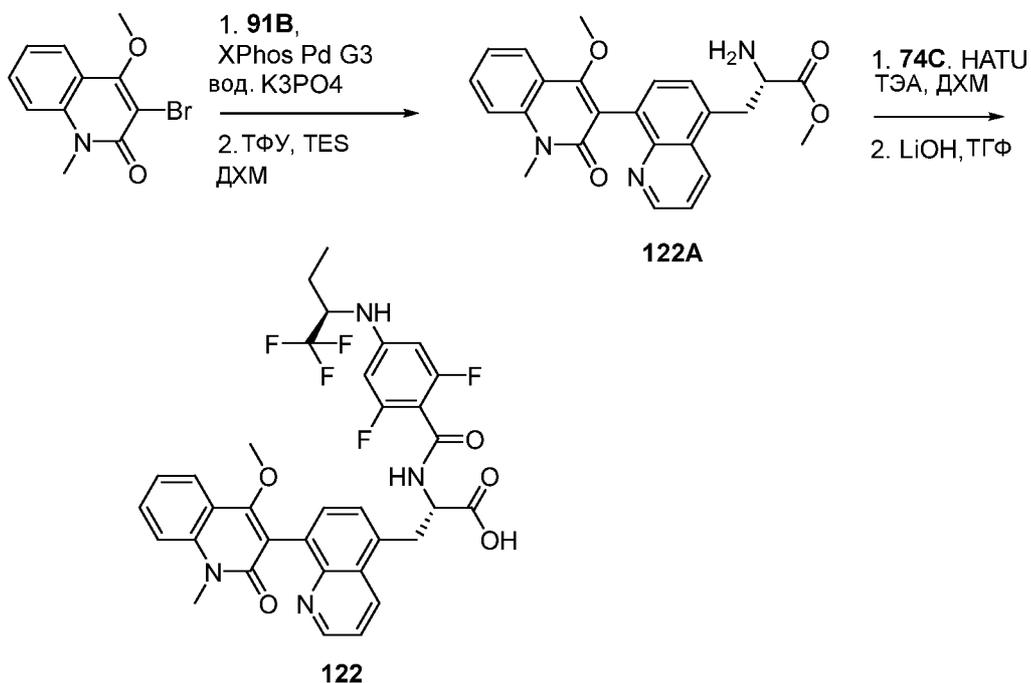
растворяли в толуоле (2 мл) и снова концентрировали под пониженным давлением с получением титulyного соединения без дополнительной очистки.

[0617] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(2,6-диметокси-4-(морфолинометил)фенил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**121**):

Титulyное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **5B** и **5**, начиная с **113B** и **121A**. МС (m/z) 717,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,84 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,75 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 16,9, 8,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,91 (q, J = 1,3 Гц, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,66 (td, J = 8,8, 8,1, 4,3 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,30 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,70 (t, J = 12,1 Гц, 5H), 3,58 (d, J = 5,6 Гц, 6H), 3,38 (dd, J = 14,2, 10,2 Гц, 3H), 3,19 (d, J = 10,8 Гц, 3H), 1,76 (ddt, J = 10,7, 7,3, 3,1 Гц, 1H), 1,51 (ddt, J = 17,5, 14,2, 7,3 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 122

[0618] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(4-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5''-ил)пропаноата (**122A**): Титulyное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с 3-бром-4-метокси-1-метилхинолин-2(1H)-она.

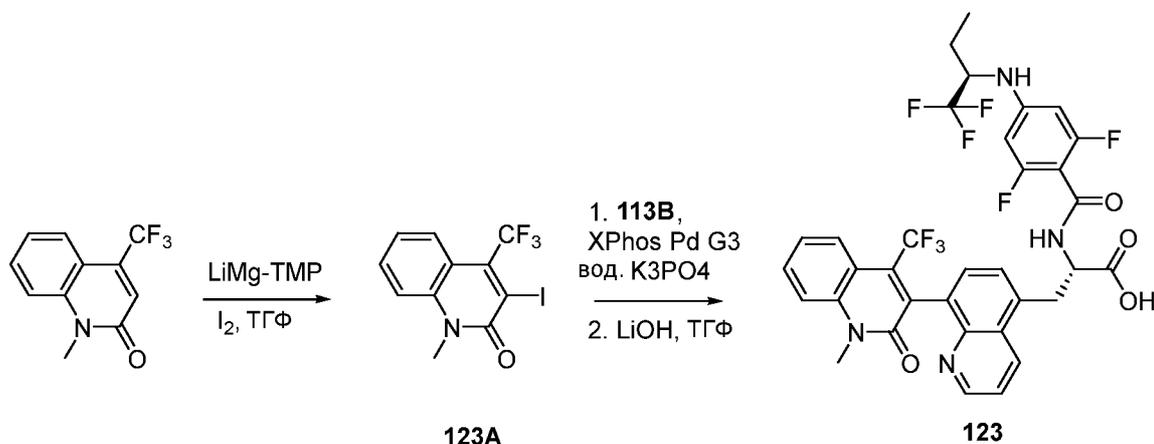


[0619] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(4-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5'-ил)пропановая кислота (**122**):

Титulyное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74**, начиная с **122A**. МС (m/z) 669,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 8,81 (dd, J = 8,2, 2,6 Гц, 1H), 7,97 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,66

(m, 4H), 7,68 – 7,59 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 11,5, 8,0 Гц, 2H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 1H), 3,76 – 3,52 (m, 4H), 3,30 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,61 – 1,44 (m, 1H), 0,92 (td, J = 7,4, 2,4 Гц, 3H).

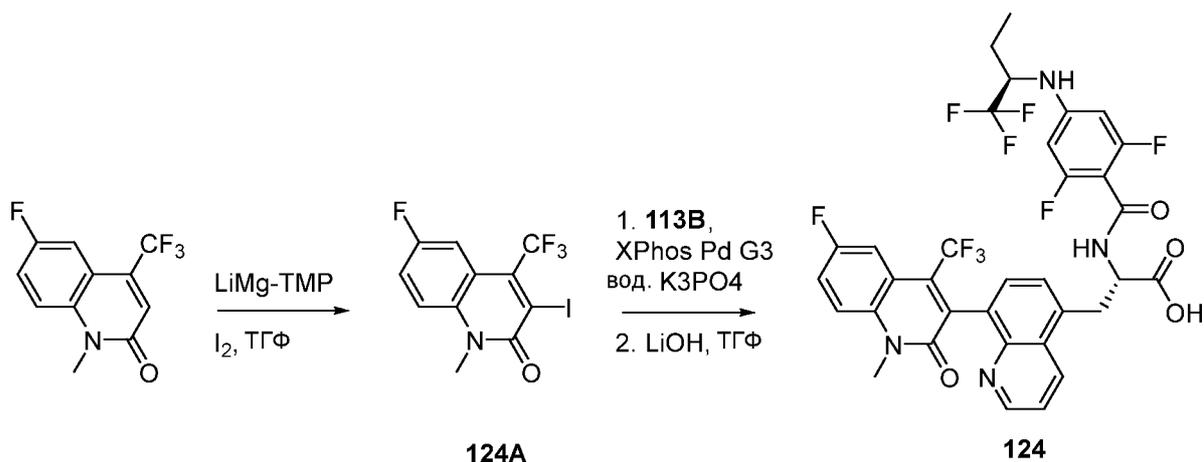
Пример 123



[0620] Синтез 3-йод-1-метил-4-(трифторметил)хинолин-2(1H)-она (**123A**): К перемешиваемому раствору 1-метил-4-(трифторметил)хинолин-2(1H)-она (243 мг, 1,07 ммоль) в ТГФ по каплям добавляли LiMg-TMP (1,74 мл, 1M) при -78 °С. Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 30 мин, затем добавляли раствор йода (488 мг, 2 ммоль) в ТГФ при -78 °С. Реакционную смесь оставляли для нагревания до КТ, затем концентрировали под пониженным давлением, и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием EA/гексанов в качестве элюента с получением титульного соединения.

[0621] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(1-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5'-ил)пропановая кислота (**123**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и **123A**. МС (m/z) 707,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 – 8,77 (m, 2H), 8,65 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85 – 7,72 (m, 2H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 11,4, 3,7 Гц, 2H), 4,70 (tt, J = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 1H), 3,80 – 3,63 (m, 4H), 3,44 (ddd, J = 35,4, 14,5, 9,8 Гц, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 1H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

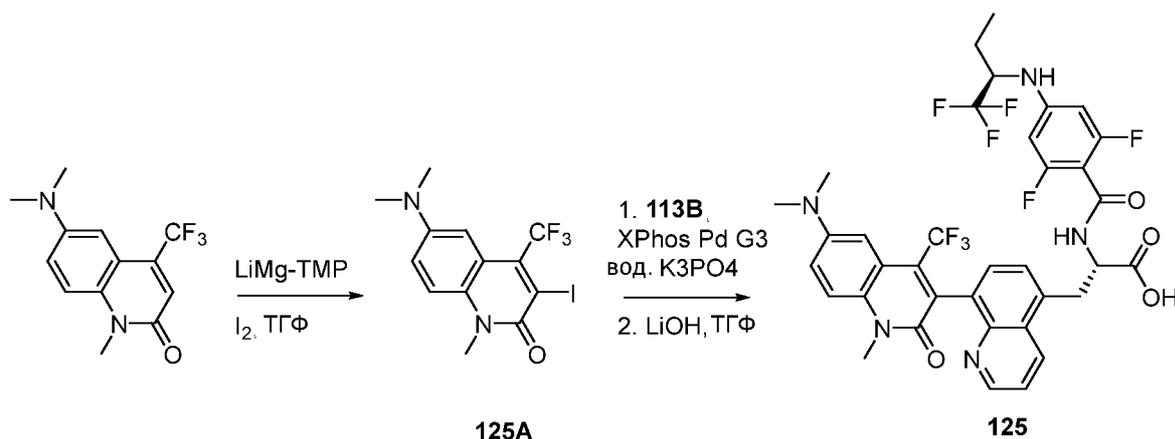
Пример 124



[0622] Синтез 3-йод-1-метил-4-(трифторметил)хинолин-2(1H)-она (**124A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **123A**, начиная с 6-фтор-1-метил-4-(трифторметил)хинолин-2(1H)-она.

[0623] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(1-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5'-ил)пропановая кислота (**124**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и **124A**. МС (m/z) 724,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 – 8,70 (m, 2H), 8,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 11,3, 3,7 Гц, 2H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,43 (d, J = 47,0 Гц, 1H), 1,89 – 1,69 (m, 1H), 1,51 (dt, J = 17,5, 7,4 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 125

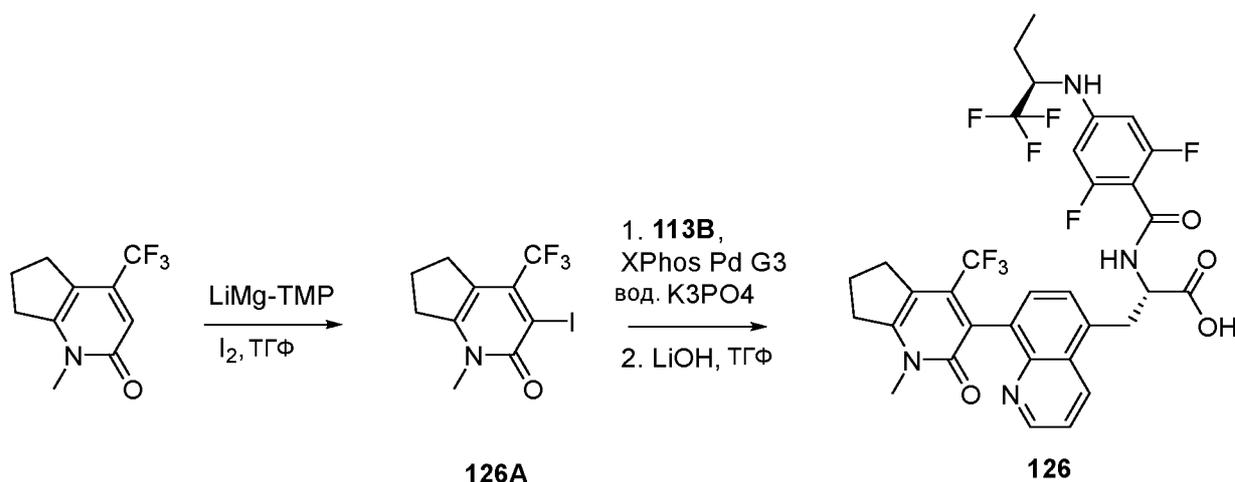


[0624] Синтез 3-йод-1-метил-4-(трифторметил)хинолин-2(1H)-она (**125A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **123A**, начиная с 6-(диметиламино)-1-метил-4-(трифторметил)хинолин-2(1H)-она.

[0625] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(6-(диметил амино)-1-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5'-ил)пропановая кислота (**125**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и **125A**.

ил)пропановая кислота (**125**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11А** и **11**, начиная с **113В** и **125А**. МС (m/z) 724,9 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 – 8,70 (m, 2H), 8,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 11,3, 3,7 Гц, 2H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,43 (d, J = 47,0 Гц, 1H), 1,89 – 1,69 (m, 1H), 1,51 (dt, J = 17,5, 7,4 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

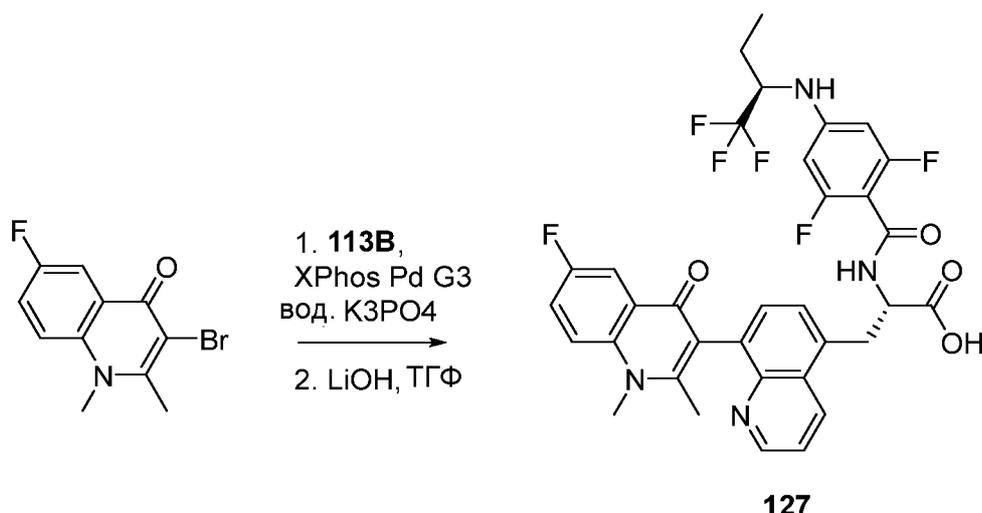
Пример 126



[0626] Синтез 3-йод-1-метил-4-(трифторметил)-1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[b]пиридин-2-она (**126А**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **123А**, начиная с 1-метил-4-(трифторметил)-1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[b]пиридин-2-она.

[0627] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-2,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**126**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11А** и **11**, начиная с **113В** и **126А**. МС (m/z) 697,3 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 – 8,75 (m, 2H), 8,68 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,65 (dt, J = 8,9, 4,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 7,4, 5,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,3, 5,4 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 9,4, 6,4 Гц, 1H), 6,56 (q, J = 1,1 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 11,4, 4,9 Гц, 2H), 4,77 – 4,53 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,86 – 3,56 (m, 1H), 3,10 (q, J = 7,2, 6,8 Гц, 2H), 2,98 (dt, J = 17,6, 7,4 Гц, 3H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,24 – 1,98 (m, 3H), 1,89 – 1,67 (m, 1H), 1,53 (ddd, J = 13,7, 10,3, 7,0 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H)..

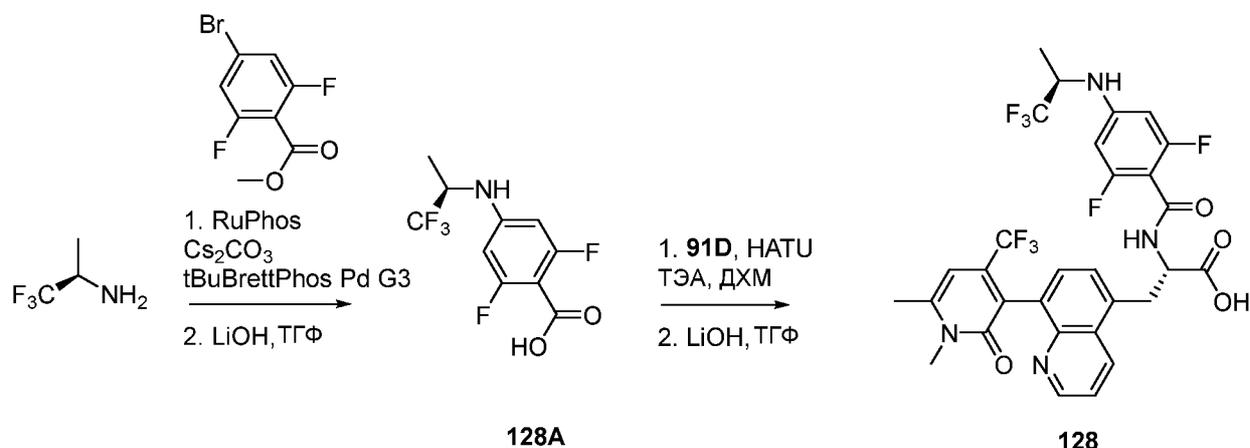
Пример 127



[0628] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(6-фтор-1,2-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-[3,8'-бихинолин]-5'-ил)пропановая кислота (**127**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **11A** и **11**, начиная с **113B** и 3-бром-6-фтор-1,2-диметилхинолин-4(1H)-она. МС (m/z) 671,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 8,84 – 8,78 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 12,7, 8,4 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 10,0, 2,5 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 4,78 – 4,68 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 2H), 3,90 – 3,88 (m, 3H), 3,84 (dd, J = 14,8, 3,8 Гц, 1H), 3,71 – 3,66 (m, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 14,6, 10,5 Гц, 1H), 2,16 (d, J = 8,7 Гц, 3H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

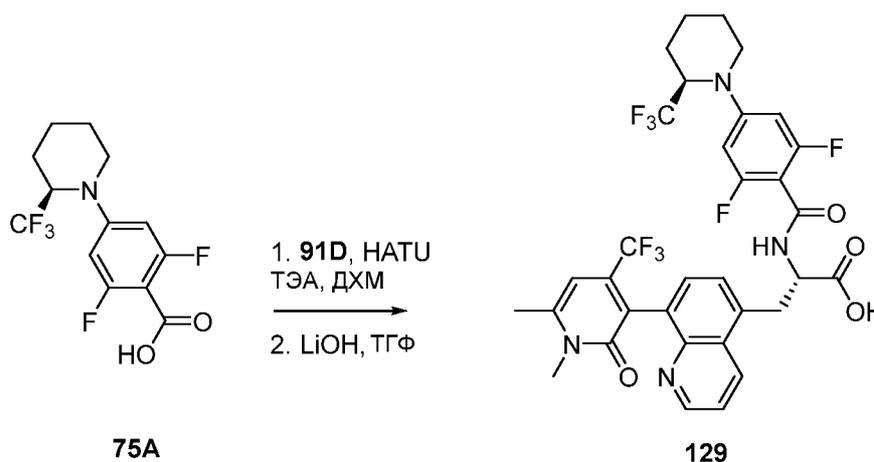
Пример 128

[0629] Синтез (R)-2,6-дифтор-4-(((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)бензойной кислоты (**128A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A** из Примера 75, начиная с (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина.



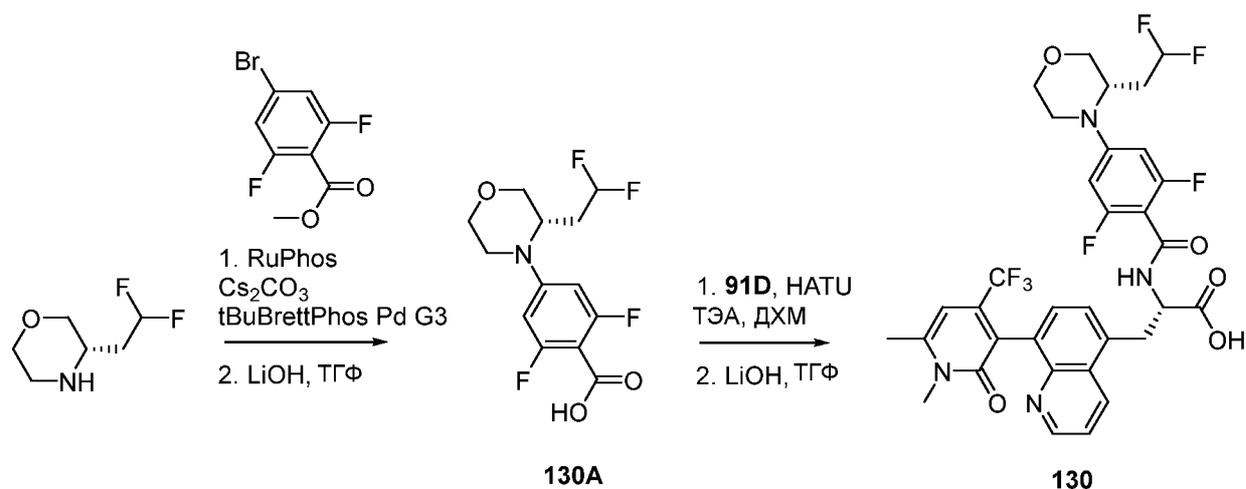
[0630] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**128**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **91D** и **128A**. МС (m/z) 657,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 8,60 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,46 – 7,33 (m, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (dd, J = 11,2, 4,3 Гц, 2H), 4,65 (dt, J = 13,4, 4,7 Гц, 1H), 4,50 (dd, J = 15,4, 7,7 Гц, 1H), 3,73 – 3,56 (m, 2H), 3,47 (d, J = 2,2 Гц, 4H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 1,27 – 1,23 (m, 4H).

Пример 129



[0631] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**129**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75**, начиная с **91D**. МС (m/z) 697,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (dd, J = 7,8, 4,2 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 11,9, 4,0 Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,77 – 4,71 (m, 1H), 3,73 (td, J = 19,1, 14,5, 4,2 Гц, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,53 – 3,37 (m, 4H), 3,02 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,97 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 1,87 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,43 (m, 3H).

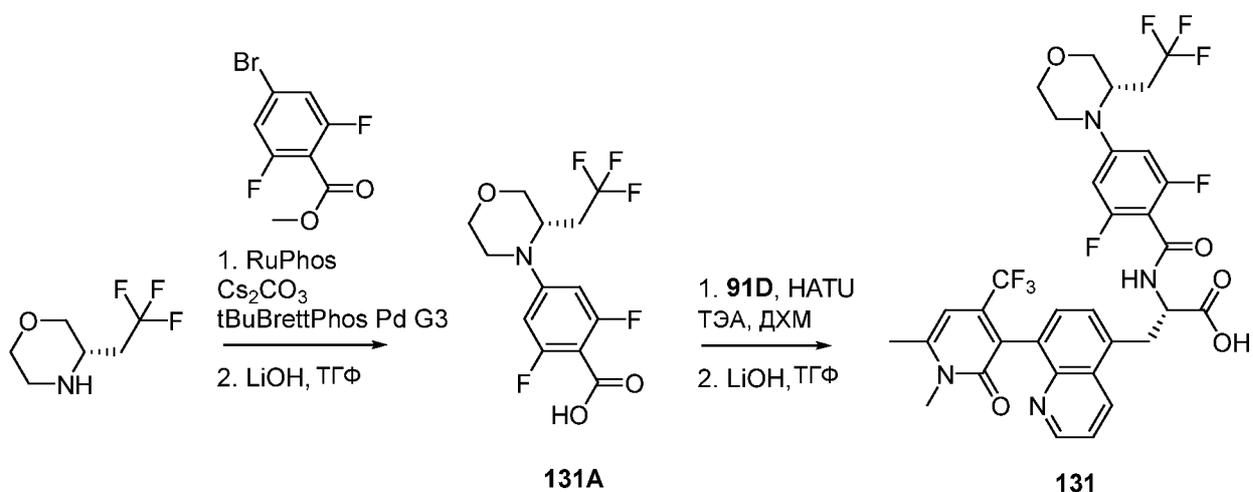
Пример 130



[0632] Синтез (S)-4-(3-(2,2-дифторэтил)морфолино)-2,6-дифторбензойной кислоты (**130A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (S)-3-(2,2-дифторэтил)морфолина.

[0633] (S)-2-(4-((S)-3-(2,2-дифторэтил)морфолино)-2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**130**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **91D** и **130A**. МС (m/z) 695,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 8,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 6,40 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,66 (d, J = 3,2 Гц, 7H), 3,44 (s, 5H), 1,77 (s, 1H), 1,55 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

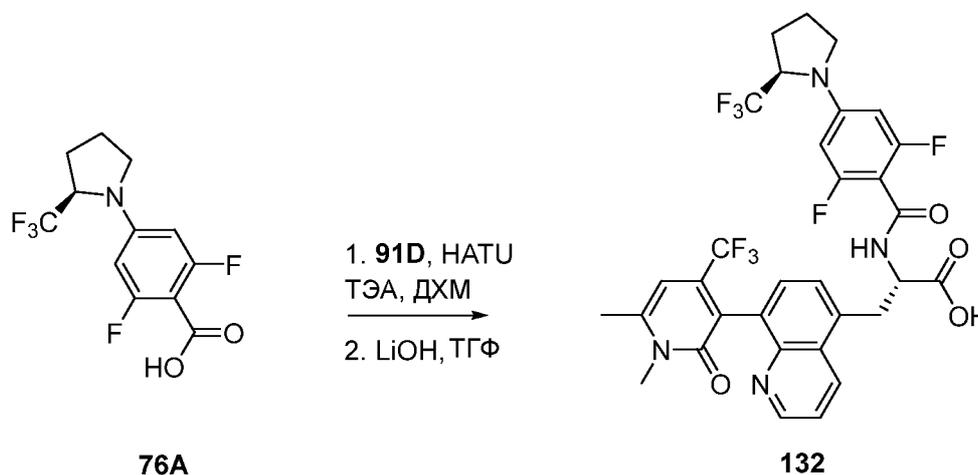
Пример 131



[0634] Синтез (S)-2,6-дифтор-4-(3-(2,2,2-трифторэтил)морфолино)бензойной кислоты (**131A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (S)-3-(2,2,2-трифторэтил)морфолина.

[0635] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((S)-3-(2,2,2-трифторэтил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**131**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **91D** и **131A**. МС (m/z) 713,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 (dd, J = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 8,86 - 8,77 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,3, 4,5 Гц, 1H), 6,66 - 6,50 (m, 3H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,89 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 22,0, 13,3 Гц, 2H), 3,57 - 3,36 (m, 6H), 3,07 (td, J = 12,6, 3,8 Гц, 1H), 2,77 (ddd, J = 15,4, 11,8, 8,1 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,39 - 2,20 (m, 1H).

Пример 132



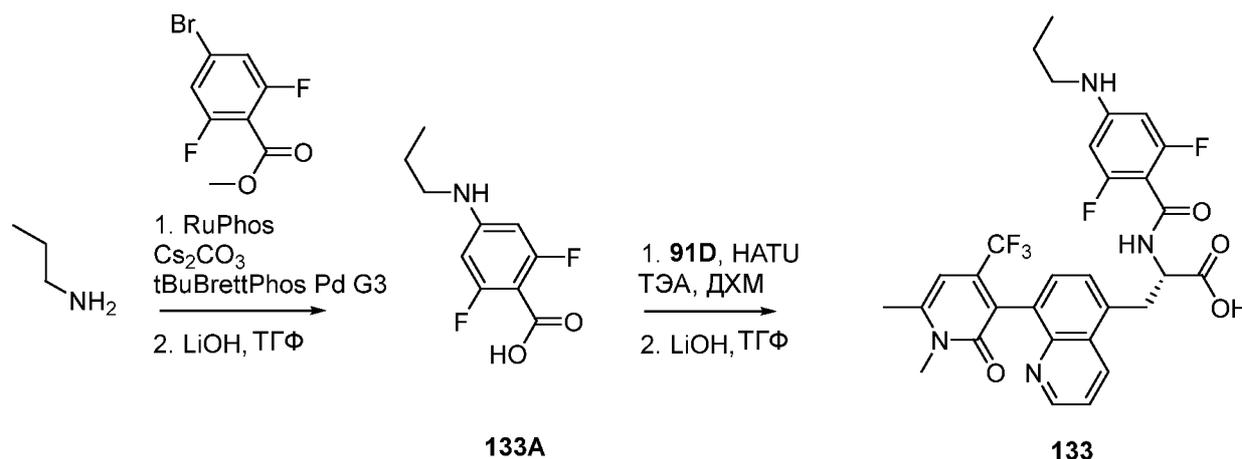
[0636] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**132**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **76**, начиная с **91D**. МС (m/z) 683,7 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (dd, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,70 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,60 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 7,3, 4,1 Гц, 1H), 6,56 (t, J = 1,1 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 11,3, 4,1 Гц, 2H), 4,83 - 4,66 (m, 2H), 3,72 (td, J = 15,5, 4,6 Гц, 1H), 3,58 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 4H), 3,18 (q, J = 8,8 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,19 - 1,93 (m, 4H).

Пример 133

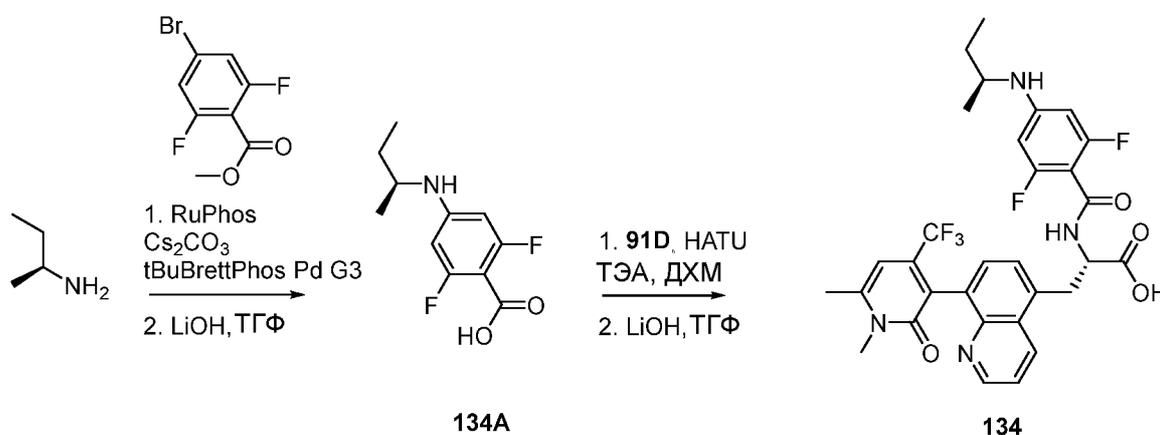
[0637] Синтез 2,6-дифтор-4-(пропиламино)бензойной кислоты (**133A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с пропан-1-амина.

[0638] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(пропиламино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**133**):

Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **91D** и **133A**. МС (m/z) 603,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 7,8, 5,4 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 8,4, 4,1 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 7,3, 3,0 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,15 (dd, J = 11,6, 4,4 Гц, 2H), 4,74 - 4,61 (m, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 1H), 3,49 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 2,97 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,51 (ч, J = 7,3 Гц, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H).



Пример 134



[0639] Синтез (S)-4-(втор-бутиламино)-2,6-дифторбензойной кислоты (**134A**):

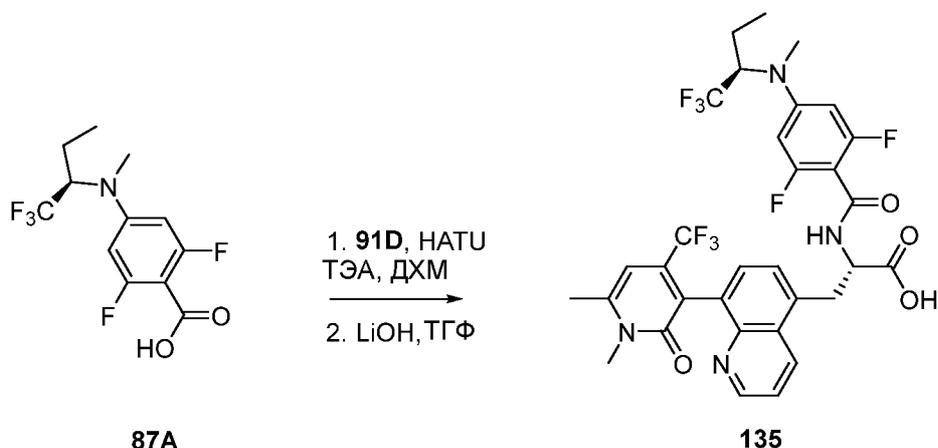
Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (S)-бутан-2-амина.

[0640] (S)-2-(4-(((S)-втор-бутил)амино)-2,6-дифторбензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**134**):

Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **91D** и **134A**. МС (m/z) 617,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 - 8,77 (m, 1H), 8,73 - 8,57 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 8,4, 4,1 Гц, 1H), 7,58 (t, J =

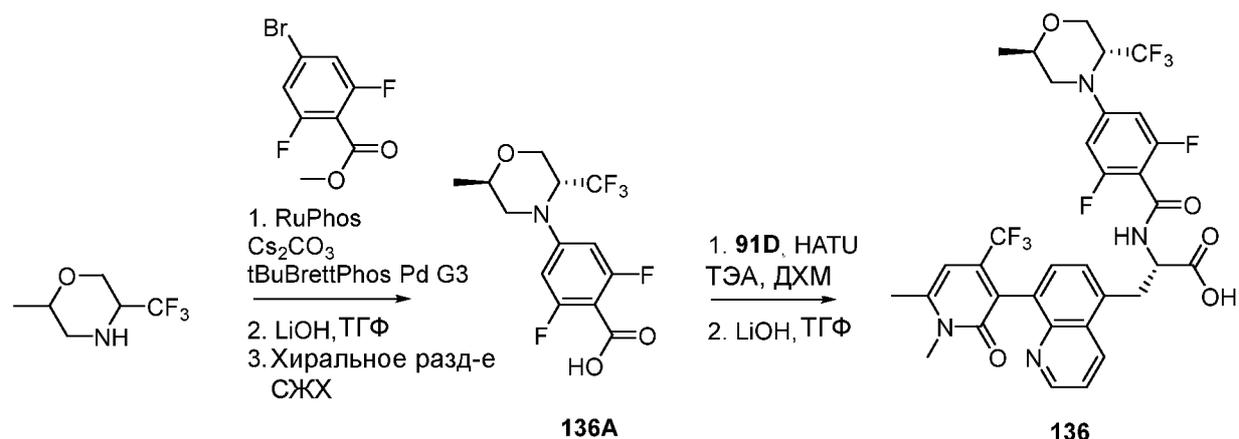
6,4 Гц, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,15 (dd, J = 11,7, 4,4 Гц, 2H), 4,67 (dt, J = 14,5, 5,6 Гц, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 1H), 3,49 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,47 - 3,24 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,57 - 1,31 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,87 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 135



[0641] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(метил((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**135**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **87**, начиная с **91D**. МС (m/z) 671,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (dd, J = 7,9, 2,5 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,72 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,4, 3,3 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 12,0, 4,4 Гц, 2H), 6,56 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 5,02 – 4,90 (m, 1H), 4,70 (dt, J = 4,7, 2,4 Гц, 1H), 3,72 (td, J = 15,0, 4,5 Гц, 1H), 3,54 – 3,35 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Пример 136

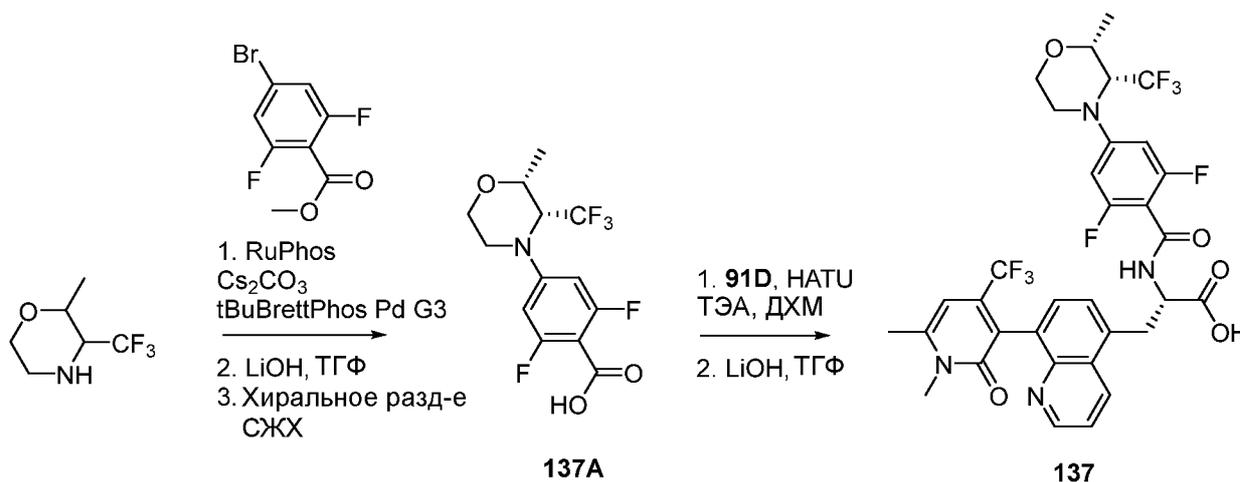


[0642] Синтез 2,6-дифтор-4-((2R,5R)-2-метил-5-(трифторметил)морфолино)бензойной кислоты (**136A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с 2-метил-5-(трифторметил)морфолина. Смесь стереоизомеров разделяли на четыре пика при

помощи сверхкритической жидкостной хроматографии путем хиральной СФХ (колонка OJ-H), элюируя 5% ТФУ в EtOH с получением промежуточного соединения 136A. Титульное соединение определяли в виде первого элюируемого пика.

[0643] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((2R,5R)-2-метил-5-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**136**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **91D** и **136A**. МС (m/z) 713,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 11,5, 4,4 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,10 (s, 13H), 3,87 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,69 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 3,42 (d, J = 20,5 Гц, 4H), 2,53 (s, 4H), 1,20 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 137



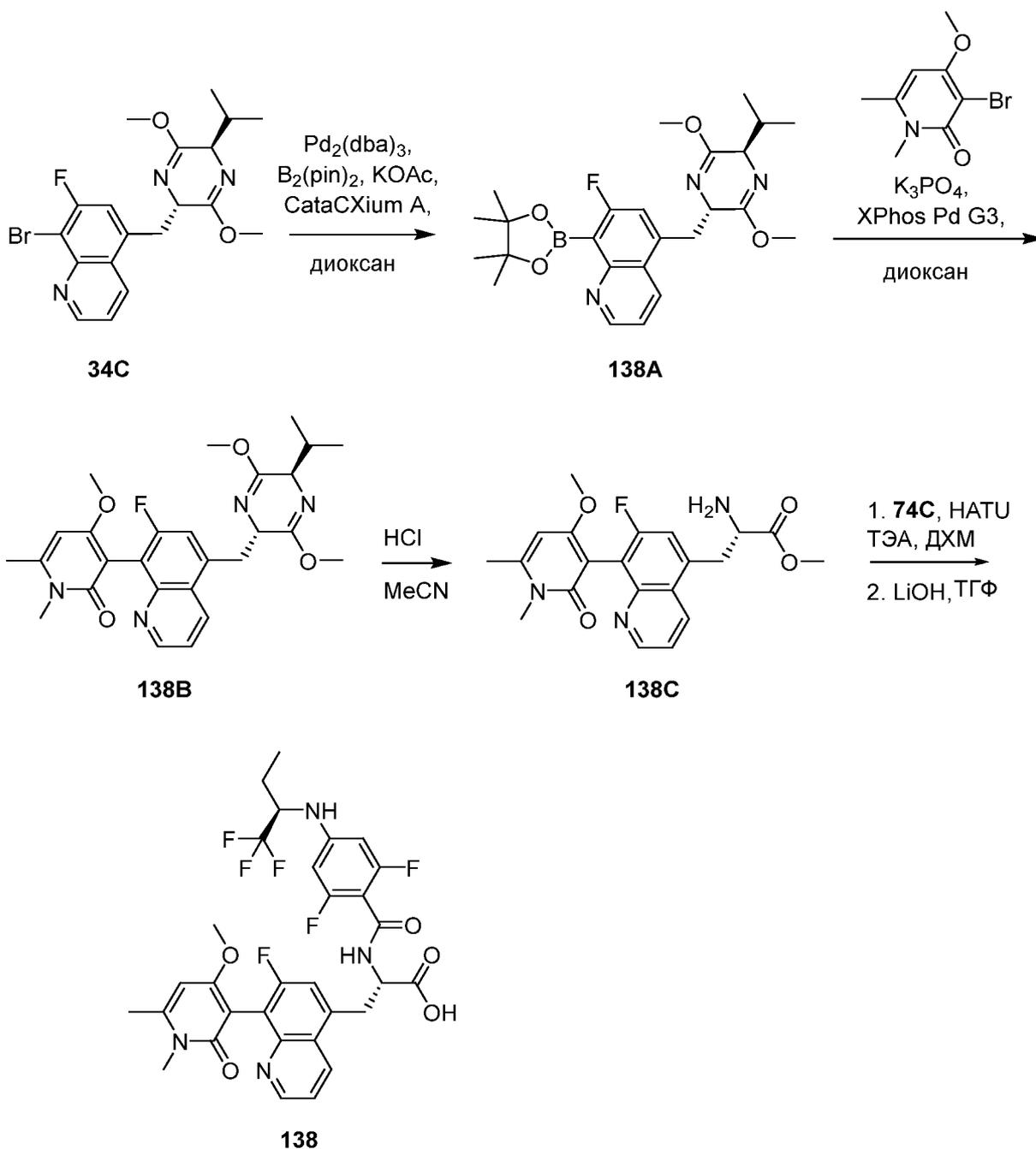
[0644] Синтез 2,6-дифтор-4-((2R,3R)-2-метил-3-(трифторметил)морфолино)бензойной кислоты (**137A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **75A**, начиная с (цис)-2-метил-3-(трифторметил)морфолина. Смесь стереоизомеров разделяли на два пика при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии путем хиральной СФХ (колонка IG-H), элюируя 10% ТФУ в EtOH, с получением промежуточного соединения 137A. Титульное соединение определяли в виде первого элюируемого пика.

[0645] (S)-2-(2,6-дифтор-4-((2R,3R)-2-метил-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**137**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **91D** и **137A**. МС (m/z) 712,7 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (dd, J = 7,9, 3,4 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,48 – 7,38

(m, 1H), 6,74 (dd, J = 11,7, 4,5 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,86 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,69 (td, J = 9,1, 8,7, 4,3 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,48 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 13,9, 9,6 Гц, 1H), 3,08 (dd, J = 14,3, 10,6 Гц, 1H), 2,52 (s, 4H), 1,34 – 1,24 (m, 3H).

Пример 138

[0646] Синтез 7-фтор-5-(((2S,5R)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина (**138A**): К **34C** (676 мг, 1,601 ммоль), бис(пинаколато)дибору (813 мг, 3,202 ммоль), ацетату калия (471 мг, 4,802 ммоль), CataChem A (86 мг, 0,192 ммоль) и трис(дибензилиденеацетон)дипалладию(0) (46 мг, 0,080 ммоль) добавляли диоксан (13,5 мл), и реакционную смесь продували N₂ в течение 10 мин. Реакционную смесь запечатывали, присоединяли баллон с N₂, и оставляли для перемешивания при 105° C на 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли ЭА и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением титального соединения без дополнительной очистки.



[0647] Синтез 3-(7-фтор-5-(((2S,5R)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)хинолин-8-ил)-4-метокси-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она (**138B**): К перемешиваемому раствору **138A** (325 мг, 0,277 ммоль), 3-бром-4-метокси-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она (128 мг, 0,554 ммоль) и XPhos Pd G3 (70 мг, 0,083 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 1М фосфат калия (0,96 мл, 0,989 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 5 мин, запечатывали и оставляли для перемешивания при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя Hex/EA 0-100%, затем ДХМ/MeOH 0-30% с получением титльного соединения.

[0648] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(7-фтор-8-(4-метокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**138C**): К перемешиваемому раствору **138B** (80 мг, 0,162 ммоль) в ацетонитриле (3,8 мл) добавляли 2M HCl (0,404 мл, 0,809 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали под пониженным давлением с получением титulyного соединения без дополнительной очистки.

[0649] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(7-фтор-8-(4-метокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**138**): Титulyное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74**, начиная с **137C**. MS (m/z) 650,6 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 8,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 6,40 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,66 (d, J = 3,2 Гц, 7H), 3,44 (s, 5H), 1,77 (s, 1H), 1,55 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 139

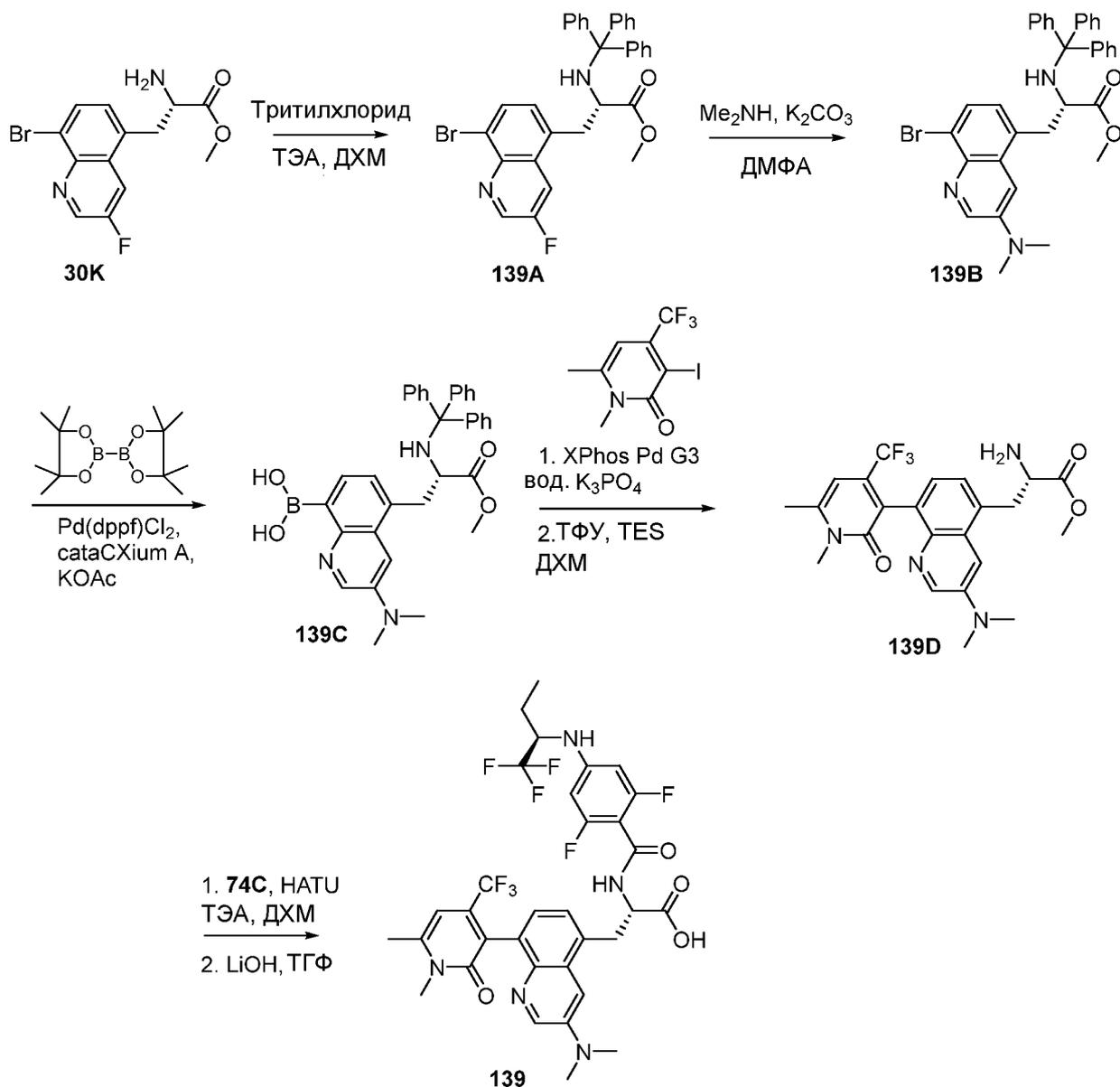
[0650] Синтез метил-(S)-3-(8-бром-3-фторхинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**139A**): Титulyное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91A**, начиная с **30K**.

[0651] Синтез метил-(S)-3-(8-бром-3-(диметиламино)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**139B**): **139A** (445 мг, 0,781 ммоль) растворяли в ДМФА (2,4 мл), и к ним добавляли K₂CO₃ (113 мг, 0,82 ммоль) и диметиламин (4,69 ммоль, 2,3 мл, 2,0M в ТГФ). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 21,5 часов. После охлаждения до КТ, к реакционной смеси добавляли ЭА и воду. Водный слой экстрагировали, и органический слой высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Указанное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% ЭА в гексанах с получением титulyного соединения.

[0652] Синтез (S)-3-(диметиламино)-5-(3-метокси-3-оксо-2-(третиламино)пропил)хинолин-8-ил)бороновой кислоты (**139C**): Титulyное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **4B**, начиная с **91A**.

[0653] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-(диметиламино)хинолин-5-ил)пропаноата (**139D**): Титulyное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91C** и **91D**, начиная с **139C** и 3-йод-1,6-диметил-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она.

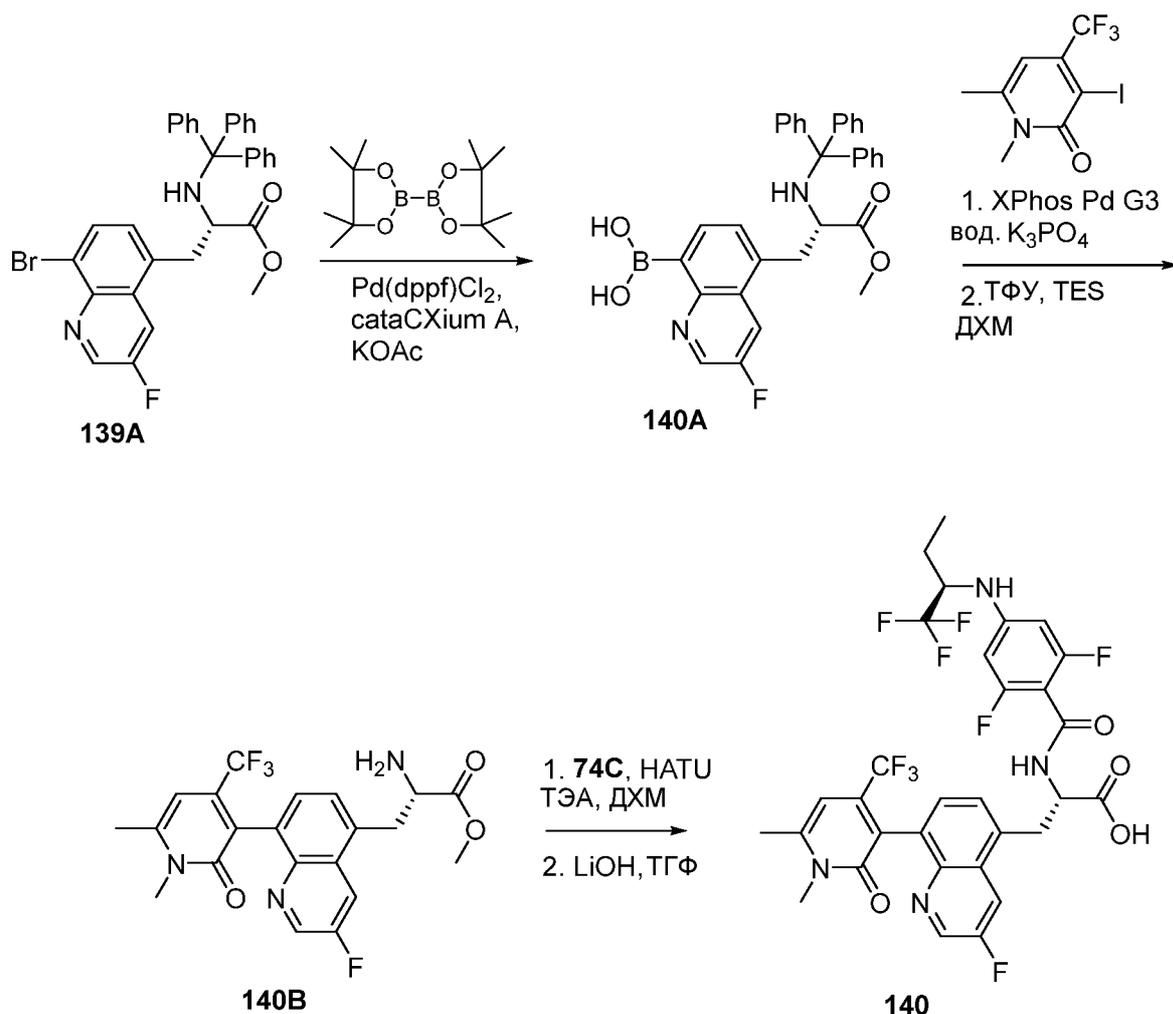
[0654] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-(диметиламино)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**139**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74**, начиная с **139D**. МС (m/z) 714,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,62 (t, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,84 – 6,73 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 11,3, 3,9 Гц, 2H), 4,67 (dt, J = 13,4, 9,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,48 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 3,39 – 3,26 (m, 1H), 3,10 (d, J = 3,9 Гц, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 10,7, 7,5, 3,7 Гц, 1H), 1,61 – 1,46 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).



Пример 140

[0655] Синтез (S)-3-фтор-5-(3-метокси-3-оксо-2-(третиламино)пропил)хинолин-8-ил)бороновой кислоты (**140A**): Титульное соединение получали согласно способу,

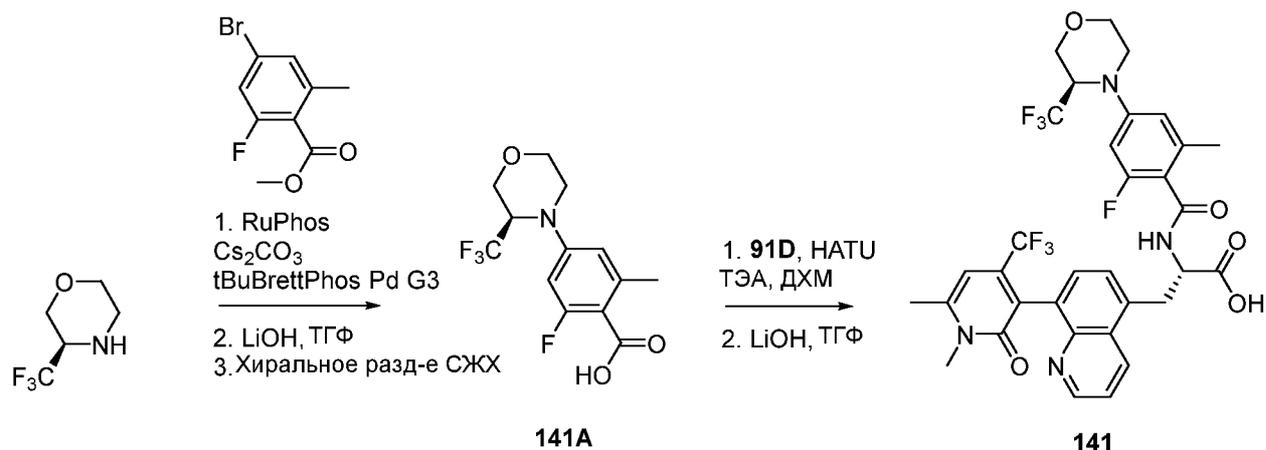
представленному для синтеза соединения **4В**, начиная с **139А**.



[0656] Синтез метил-(S)-2-амино-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-фторхинолин-5-ил)пропаноата (**140В**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **91С** и **91D**, начиная с **140А** и 3-йод-1,6-диметил-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она.

[0657] (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-фторхинолин-5-ил)пропановая кислота (**140**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74**, начиная с **140В**. МС (m/z) 689,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,37 (dt, J = 10,6, 3,3 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 7,3, 5,2 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,44 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,68 (td, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 3,62 (td, J = 14,1, 4,4 Гц, 1H), 3,48 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 3,41 (td, J = 15,3, 9,9 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 13,9, 7,1, 3,3 Гц, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,6, 10,2, 6,9 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

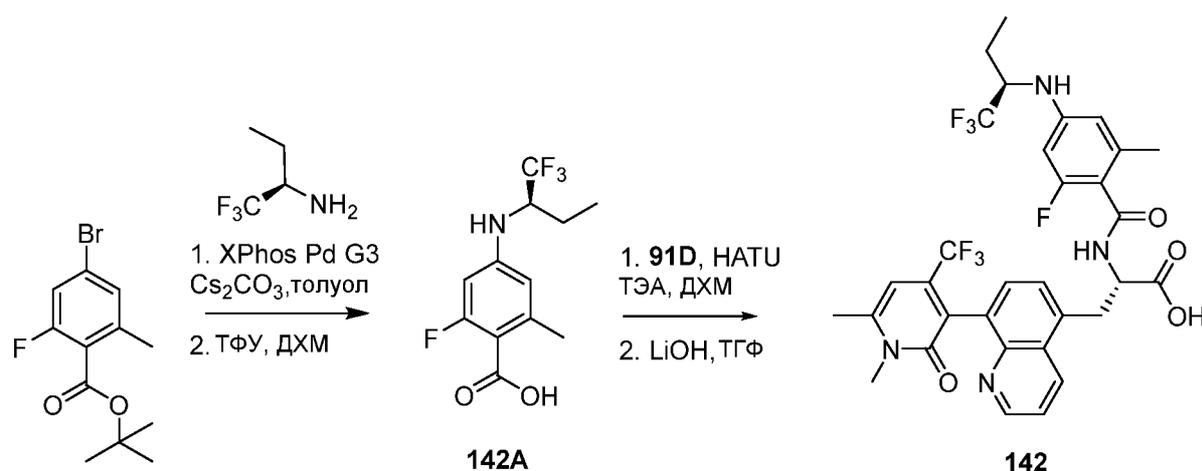
Пример 141



[0658] Синтез (R)-2-фтор-6-метил-4-(3-(трифторметил)морфолино)бензойной кислоты (**141A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **93A**, начиная с метил-4-бром-2-фтор-6-метилбензоата.

[0659] (S)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропановая кислота (**141**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **141A** и **91D**. МС (m/z) 695,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 – 8,77 (m, 2H), 8,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,71 – 6,61 (m, 2H), 6,55 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,89 – 4,69 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,80 – 3,64 (m, 2H), 3,59 – 3,19 (m, 7H), 2,53 (s, 3H), 1,99 - 1,97 (m, 3H).

Пример 142

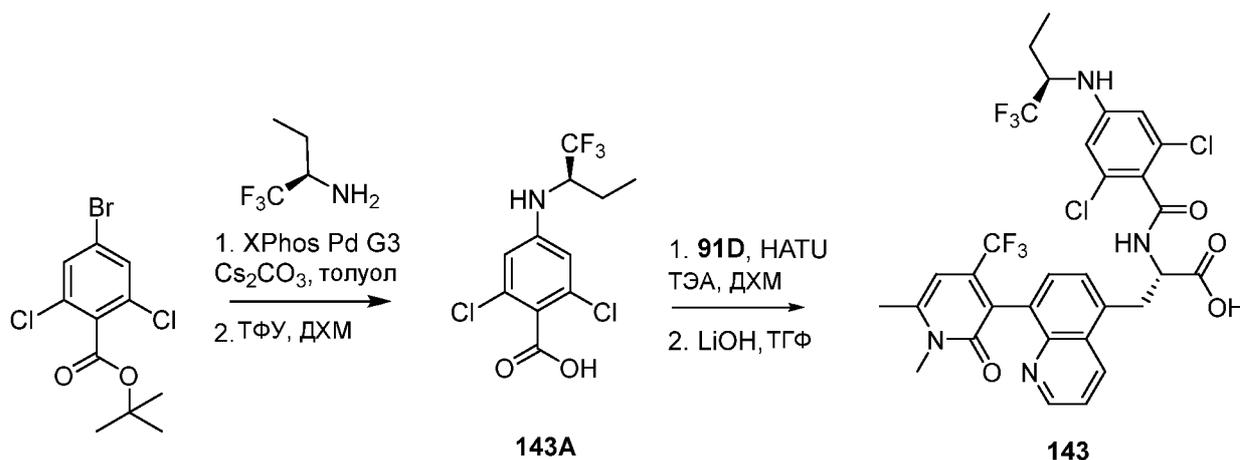


[0660] Синтез (R)-2-фтор-6-метил-4-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензойной кислоты (**142A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74B** и **74C**, начиная с метил-4-бром-2-фтор-6-метилбензоата.

[0661] (S)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)-2-(2-фтор-6-метил-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)пропановая кислота (**142**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **142A** и **91D**. МС (m/z) 667,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (dt, J = 3,9, 1,8 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 9,9, 8,1 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (ddd, J = 20,7, 9,0, 4,6 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,41 – 6,34 (m, 2H), 6,28 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,80 – 4,67 (m, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,71 (ddd, J = 28,0, 14,6, 4,0 Гц, 1H), 3,53 – 3,29 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,95 – 1,91 (m, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 0,96 – 0,87 (m, 3H).

Пример 143

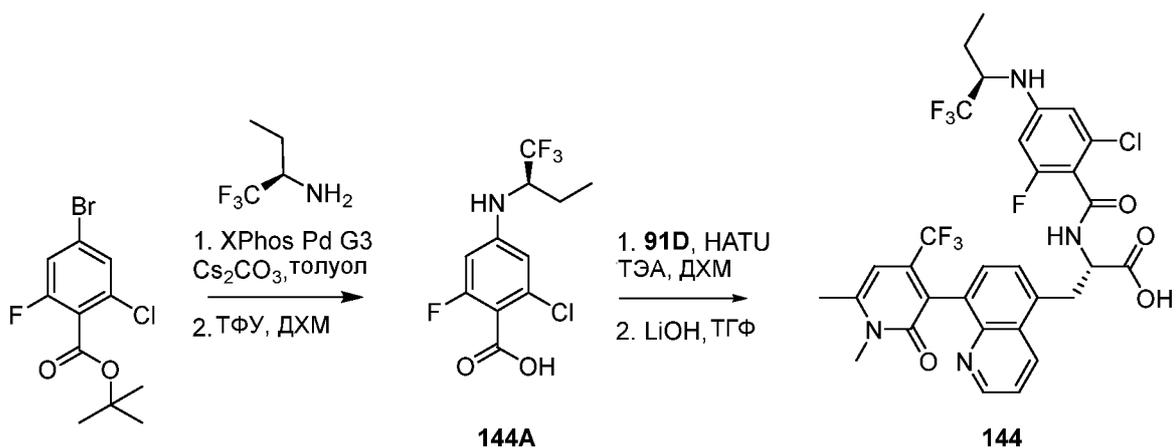
[0662] Синтез (R)-2,6-дихлор-4-(((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензойной кислоты (**143A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74B** и **74C**, начиная с трет-бутил-4-бром-2,6-дихлорбензоата.



[0663] (S)-2-(2,6-дихлор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**143**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **143A** и **91D**. МС (m/z) 703,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (dd, J = 26,1, 8,3 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 18,5, 9,6 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,55 (q, J = 5,9 Гц, 2H), 4,85 – 4,63 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,69 (ddd, J = 19,3, 14,5, 4,0 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 4,0 Гц, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,85 – 1,60 (m, 1H), 1,51 (dt, J = 11,8, 7,9 Гц, 1H), 0,93 (td, J = 7,3, 3,0 Гц, 3H).

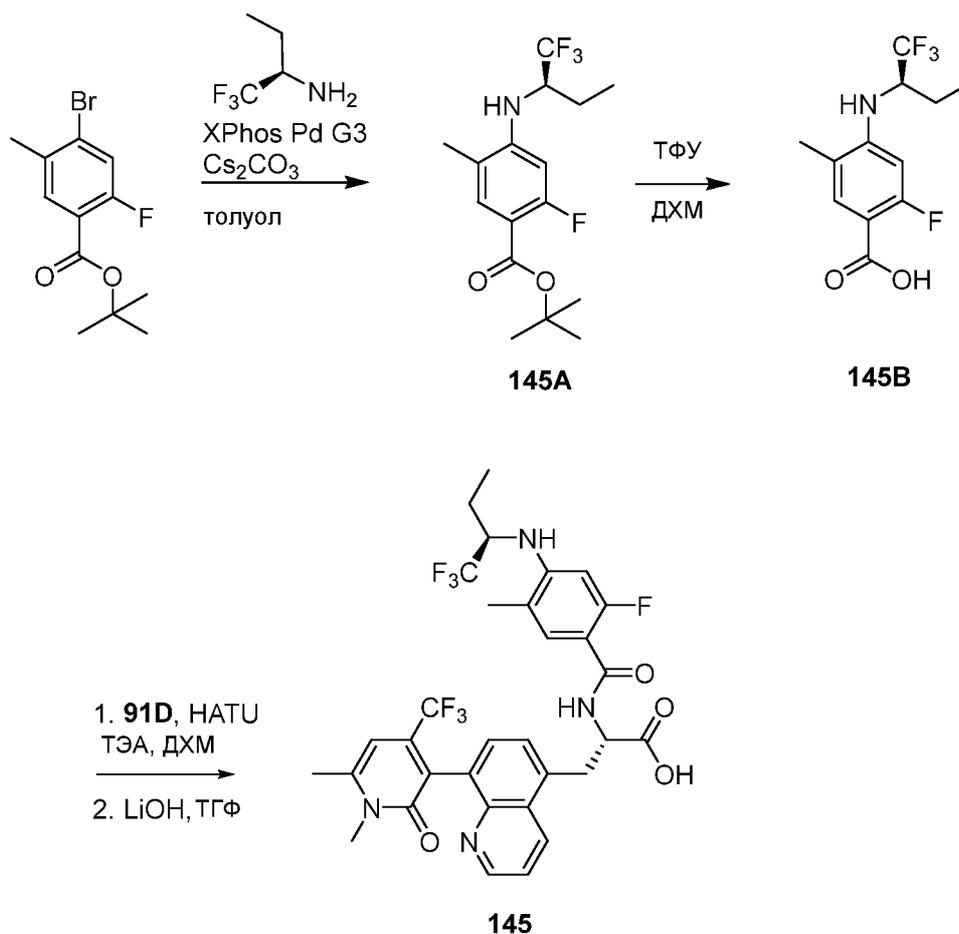
Пример 144

[0664] Синтез (R)-2-хлор-6-фтор-4-(((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензойной кислоты (**144A**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74B** и **74C**, начиная с трет-бутил-4-бром-2-хлор-6-фторбензоата.



[0665] (S)-2-(2-хлор-6-фтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**144**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **144A** и **91D**. МС (m/z) 687,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (dd, J = 12,0, 8,1 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 2H), 7,43 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 6,67 – 6,61 (m, 2H), 6,61 – 6,51 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 23,5, 11,8 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,76 – 3,63 (m, 1H), 3,49 (d, J = 3,4 Гц, 3H), 3,48 – 3,28 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 1,66 – 1,46 (m, 1H), 1,01 – 0,88 (m, 3H).

Пример 145



[0666] Синтез трет-бутил-(R)-2-фтор-5-метил-4-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензоата (**145B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **74B** и **74C**, начиная с трет-бутил-4-бром-2-фтор-5-метилбензоата.

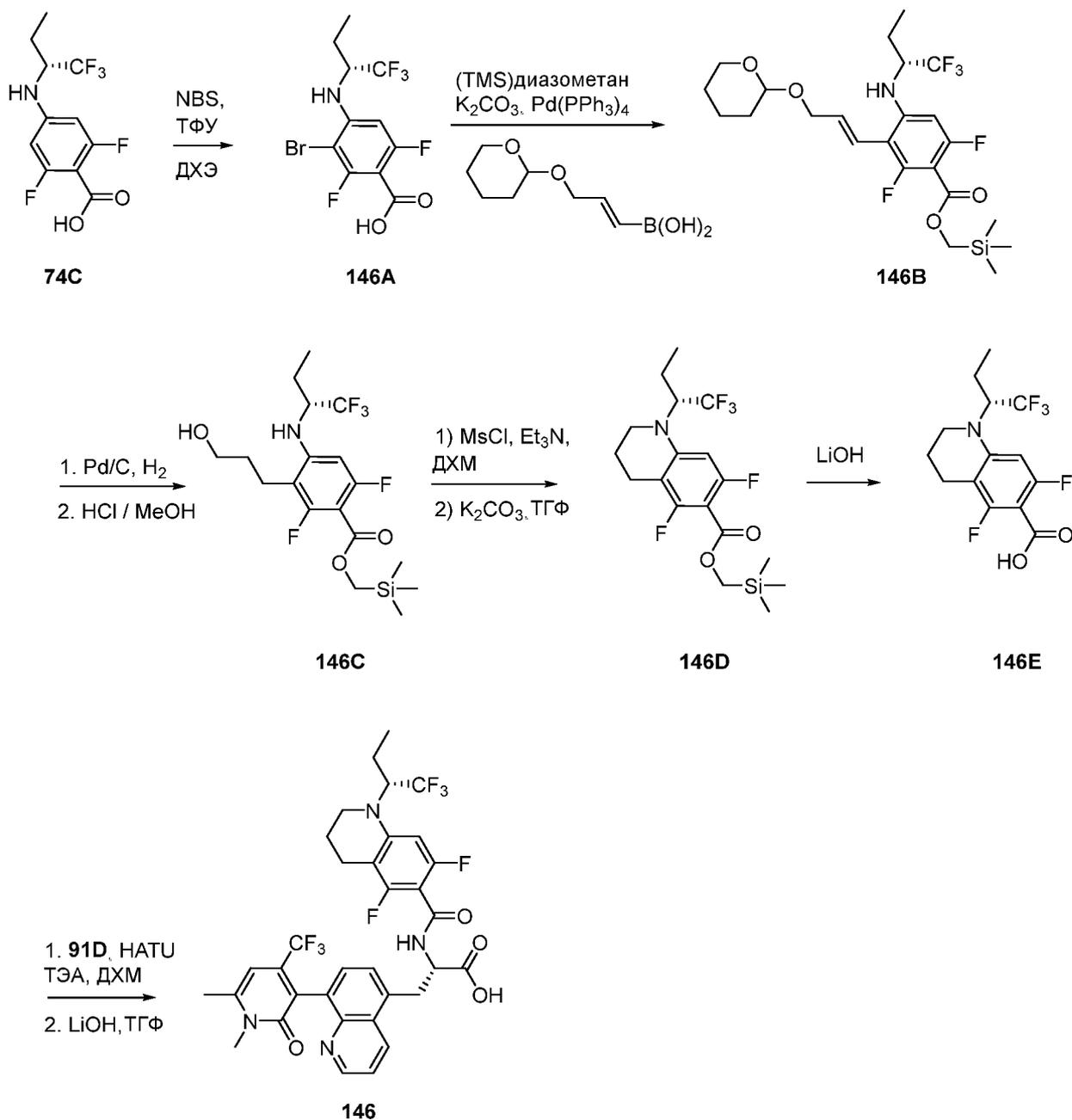
[0667] (S)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)-2-(2-фтор-5-метил-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)пропановая кислота (**145**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **145B** и **91D**. МС (m/z) 667,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,75 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 24,9, 7,1 Гц, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 1H), 6,76 - 6,61 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,73 (t, J = 13,5 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 15,9, 9,6 Гц, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 3H), 2,53 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 2,10 (t, J = 2,9 Гц, 3H), 1,96 - 1,62 (m, 2H), 0,98 - 0,82 (m, 3H).

Пример 146

[0668] Синтез (R)-3-бром-2,6-дифтор-4-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензойной кислоты (**146A**). К перемешиваемому раствору **74C** (216 мг, 0,76 ммоль) в дихлорэтаноле (4 мл) добавляли ТФУ (0,292 мл, 3,8 ммоль) и N-бромсукцинимид (143 мг, 0,80 ммоль), и смесь нагревали до 50 °С. Спустя 1 ч смесь добавляли к силикагелю и подвергали хроматографии, элюируя при помощи этилацетата в гексанах, с получением титульного соединения.

[0669] Синтез (триметилсилил)метил-2,6-дифтор-3-((E)-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)проп-1-ен-1-ил)-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензоата (**146B**). Во флакон для микроволнового реактора добавляли **146A** (230 мг, 0,635 ммоль), диоксан (4 мл), раствор (триметилсилил)диазометана (1 н. эфир) (0,635 мл, 0,635 ммоль), карбонат калия (176 мг, 1,3 ммоль) тетракистрифенилфосфинпалладий (73,4 мг, 0,06 ммоль) и (E)-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)проп-1-ен-1-ил)бороновую кислоту (236,31 мг, 1,27 ммоль). Сосуд запечатывали и нагревали до 110 °С в течение 35 минут. Смесь затем добавляли к силикагелю и подвергали хроматографии, элюируя при помощи этилацетата в гексанах, с получением титульного соединения.

[0670] Синтез (триметилсилил)метил-(R)-2,6-дифтор-3-(3-гидроксипропил)-4-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензоата (**146C**). **146B** (160 мг, 0,314 ммоль), добавляли в смесительную колбу Парра с 5% палладиевой черни (25 мг), и смесь встряхивали в течение ночи при давлении H₂ 50 PSI (3,06 атм.). Смесь фильтровали и добавляли HCl в метаноле (9 мл, 3 н.), и смесь перемешивали в течение 4 ч. Летучие компоненты смеси удаляли в роторном испарителе, растворяли в ДХМ, промывали бикарбонатом натрия (вод), и осадок подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом в ДХМ, с получением титульного соединения.

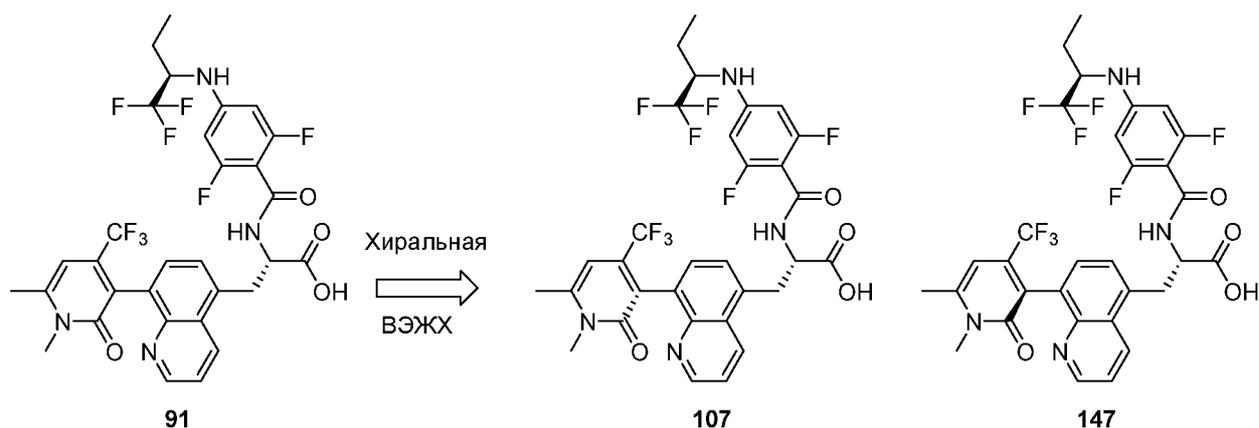


[0671] Синтез (триметилсилил)метил-(R)-5,7-дифтор-1-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксилата (**146D**). К перемешиваемому раствору **146C** (107 мг, 0,215 ммоль) и ТЭА (0,1 мл, 0,9 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли метансульфонилхлорид (39 мкл, 0,5 ммоль) и оставляли для перемешивания в течение десяти минут. Смесь промывали бикарбонатом натрия (вод), и летучие компоненты органического слоя удаляли в роторном испарителе, и разбавляли ТГФ (2 мл), и добавляли карбонат калия (173 мг, 1,25 ммоль), и смесь нагревали до 70 °С в течение ночи. Смесь подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексанах, с получением титульного соединения.

[0672] Синтез (R)-5,7-дифтор-1-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоновой кислоты (**146E**). К **146D** (95 мг, 0,2 ммоль) добавляли метанол (10 мл) и гидроксид лития (4 мг) и воду (2 мл), и смесь перемешивали в течение выходных при 85 °С. Смесь нейтрализовали HCl в диоксане, и растворители удаляли в роторном испарителе. Полученное таким образом титульное соединение использовали без дальнейшей очистки.

[0673] (S)-2-(5,7-дифтор-1-((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**146**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **16A** и **16**, начиная с **91D** и **146E**. МС (m/z) 711,3 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,30 (dd, J = 86,9, 8,7 Гц, 1H), 7,87 – 7,50 (m, 3H), 7,00 (d, J = 35,4 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 6,24 (dd, J = 14,4, 6,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, J = 29,5, 6,2 Гц, 1H), 4,22 – 3,85 (m, 1H), 3,89 – 3,64 (m, 1H), 3,56 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,74 – 2,61 (m, 2H), 2,10 – 1,66 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

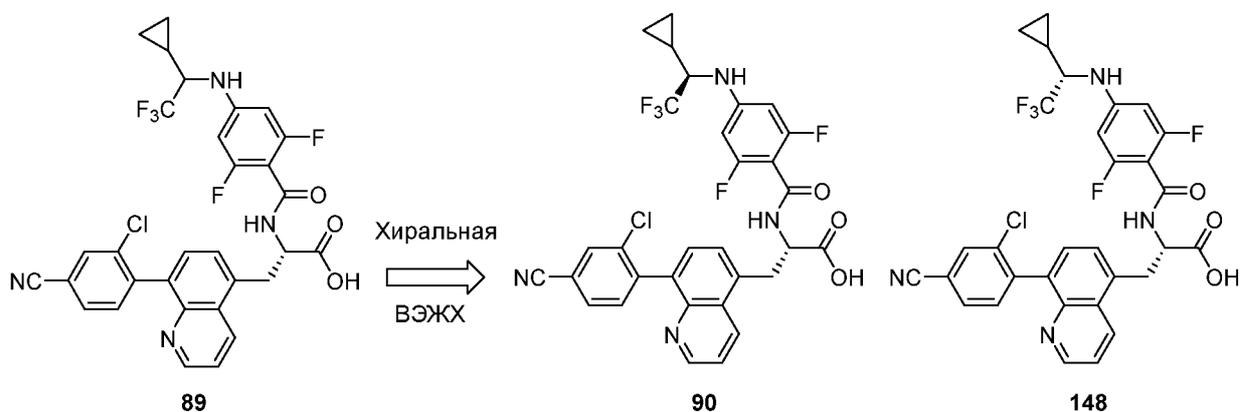
Пример 147



[0674] Получение (S)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)бензамидо)-3-(8-(1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**147**): **91** разделяли на 2 его атропизомерных энантиомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 30% соразтворителя MeOH при скорости потока 60 мл/мин, с использованием колонки IC 5 мкм 21x250 мм. Титульное соединение определяли в виде второго элюируемого пика. МС (m/z) 671,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,82 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 8,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 1H), 3,67 – 3,63 (m, 1H), 3,48 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 148

[0675] Получение (S)-3-(8-(2-хлор-4-цианофенил)хинолин-5-ил)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)пропановой кислоты (**148**): **89** разделяли на 2 его энантиомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 30% соразтворителя EtOH/ТФУ при скорости потока 45 мл/мин, с использованием колонки IE 5 мкм 21x250 мм. Титульное соединение определяли в виде второго элюируемого пика. МС (m/z) 629,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 - 8,75 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 4H), 6,92 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 1,03 (ddt, J = 13,0, 8,1, 4,2 Гц, 1H), 0,66 - 0,55 (m, 1H), 0,55 - 0,43 (m, 2H), 0,30 (dd, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H).

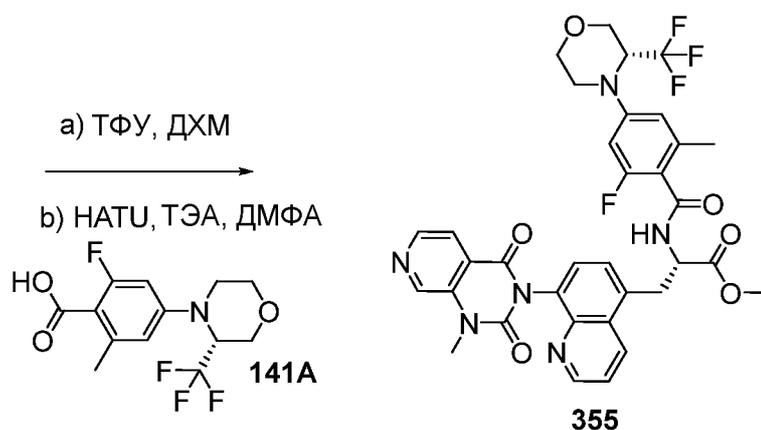
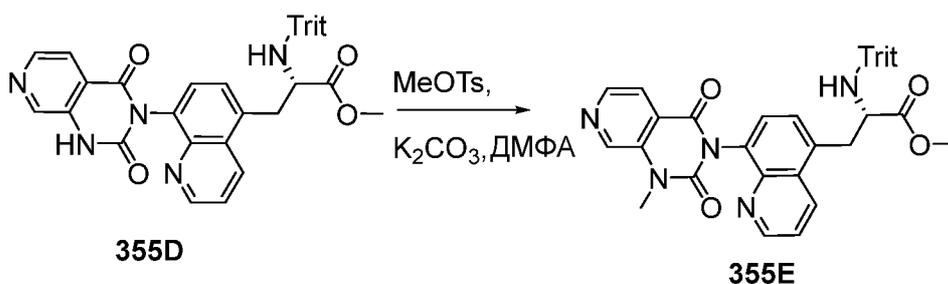
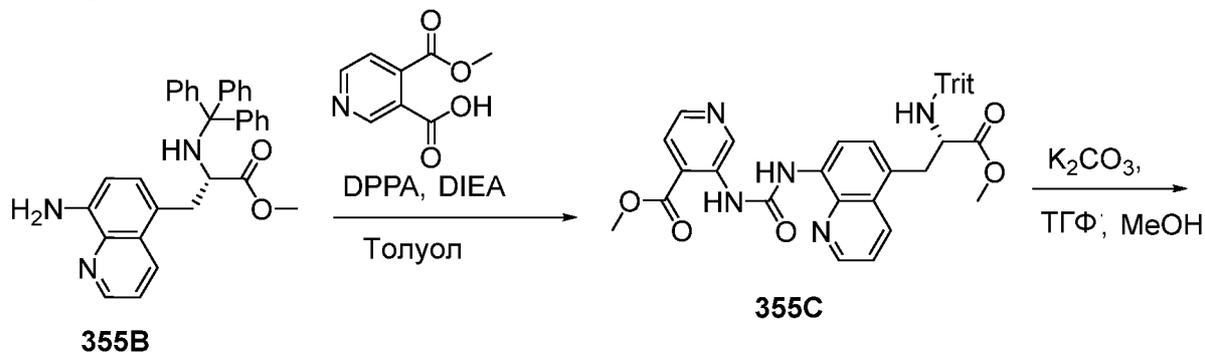
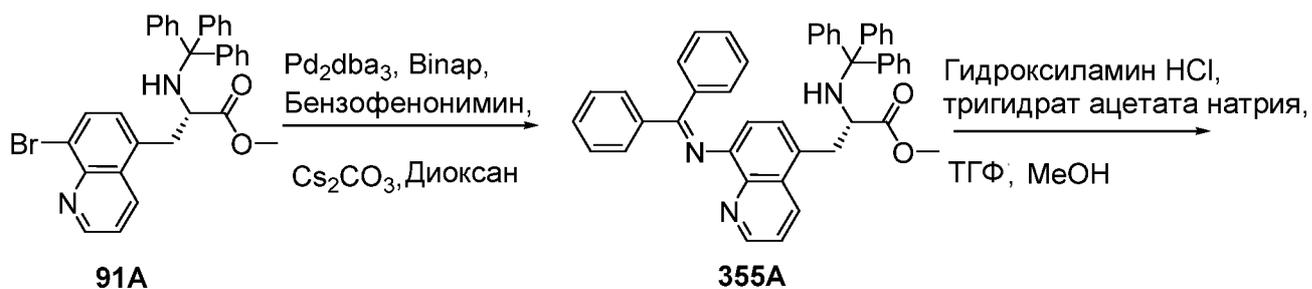


Пример 355

[0676] Синтез метил-(S)-3-(8-((дифенилметил)амино)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**355A**): В высушенную над пламенем колбу вместимостью 200 мл, оснащенную мешалкой, добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (Binap-лиганд) (1,26 г, 2,029 ммоль, 0,10 экв) в диоксане (101 мл, 0,2 М), и колбу вакуумировали и затем трижды продували N₂. Добавляли бис(дифенилиденеацетон)палладий (Палладий dba) (0,93 г, 1,015 ммоль, 0,05 экв), и реакцию смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли карбонат цезия (19,83 г, 60,87 ммоль, 3 экв.), имин бензофенона (6,81 мл, 40,58 ммоль, 2 экв.), и метил-(S)-3-(8-бромхинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноат (**91A**) (11,19 г, 20,29 ммоль, 1 экв.), и реакцию смесь нагревали до 100 °С под давлением баллона с N₂, и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды (100 мл). Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом (100 мл, 3x), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл) и в сухом виде помещали на силикагель. Очистку осуществляли при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc в гексанах, до элюирования избытка иминбензофенона

(~20 мин), затем процент EtOAc увеличивали до 25% в гексанах для элюирования продукта. Фракции, содержащие продукт, концентрировали под вакуумом.

[0677] Синтез метил-(S)-3-(8-аминохинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**355B**): **355A** (11,19 г, 17,17 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (100 мл), и к ним добавляли гидроксилламин HCl (4,77 г, 68,67 ммоль, 4 экв.), и ацетат тригидрат натрия (14,02 г, 103,01 ммоль, 6 экв.). Добавляли MeOH (50 мл), и реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и абсорбировали в предварительно упакованный силикагель. Очистку осуществляли путем хроматографии на силикагеле с использованием 20% EtOAc в гексанах до элюирования избытка гидроксил-имина (~20 мин), затем процент EtOAc увеличивали до 25% в гексанах для элюирования продукта. Фракции, содержащие продукт, концентрировали под вакуумом.



[0678] Синтез метил-(S)-3-(3-(5-(3-метокси-3-оксо-2-(третиламино)пропил)хинолин-8-ил)уреидо)изоникотината (**355C**): В высушенную пламенем колбу, оборудованную мешалкой, добавляли 4-метоксикарбонилпиридин-3-карбоновую кислоту (0,22 г, 1,23 ммоль, 1,2 экв.), третиламин (0,43 мл, 3,08 ммоль, 3 экв.), DPPA (0,24 мл, 1,13 ммоль, 1,1 экв.), **355B** и толуол (5,12 мл, 0,2 М). Реакционную смесь закрывали конденсатором (открытым для атмосферы) и нагревали до 50° С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл, 3х). Объединенные органические

фазы промывали насыщ. бикарбонатом натрия (25 мл), солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органические фазы концентрировали и использовали без дальнейшей очистки.

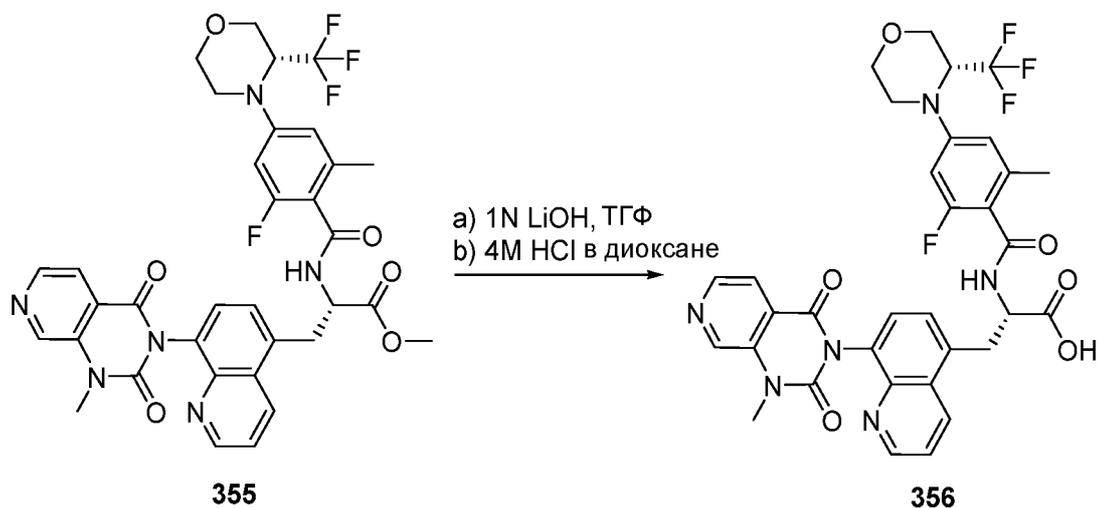
[0679] Синтез метил-(S)-3-(8-(2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**355D**): **355C** (0,68 г, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл), и к ним добавляли твердый карбонат калия (0,71 г, 5,13 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и насыщ. NH_4Cl (4 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл, 3х), промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Объединенные органические фазы концентрировали, добавляли EtOAc (~10 мл), затем по каплям добавляли гексаны при перемешивании с образованием осадка. Фильтрат собирали и сушили под высоким вакуумом.

[0680] Синтез метил-(S)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**355E**): В высушенную пламенем колбу добавляли промежуточное соединение **355D** (4,05 г, 6,396 ммоль, 1,0 экв.), карбонат калия (0,88 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.) и ДМФА (32 мл, 0,2 М). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем добавляли метилтозилат (0,97 мл, 6,4 ммоль, 1,0 экв.) и оставляли реакционную смесь для перемешивания в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH 0-5%.

[0681] Синтез метил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**355**): **355E** (1,49 г, 2,29 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (51 мл) и триэтилсилане (0,44 мл, 2,75 ммоль, 1,2 экв.), и добавляли ТФУ (0,53 мл, 6,88 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Полученное вещество повторно суспендировали в ДХМ и снова концентрировали под вакуумом для удаления остаточной ТФУ. Указанное вещество использовали без дальнейшей очистки. Полученное вещество (1,47 г, 2,31 ммоль, 1,0 экв.), **141A** (0,85 г, 2,78 ммоль, 1,2 экв.) и NATU (1,06 г, 2,78 ммоль, 1,2 экв.) добавляли во флакон и растворяли в ДМФА (10 мл). Добавляли DIEA (2,42 мл, 13,89 ммоль, 6,0 экв.), и реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc, органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Органические фазы концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием ДХМ/MeOH 0-5%. ЭР/МС m/z [M+H]: 695,198; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,95 - 8,80 (m, 2H), 8,71 (dd, J = 8,7,

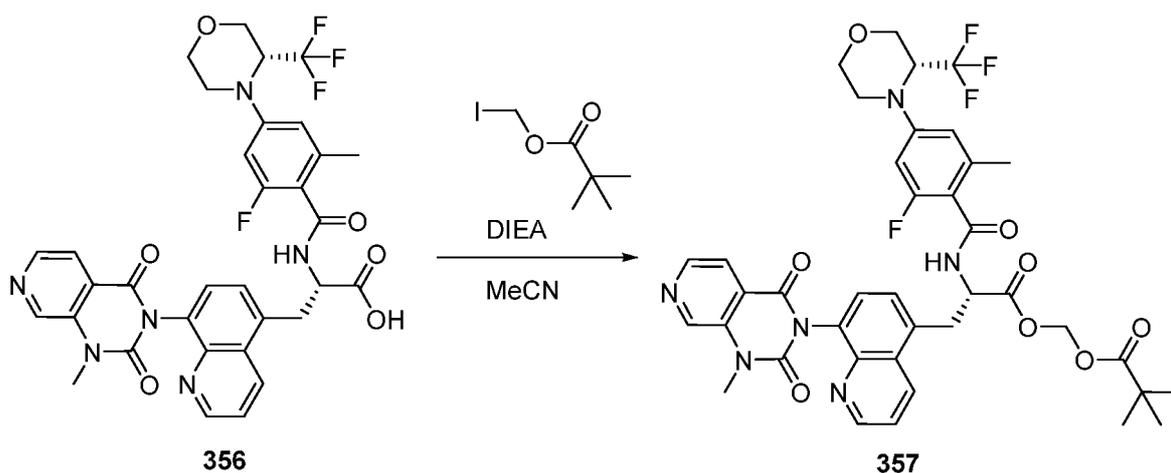
1,6 Гц, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (ddd, J = 4,8, 3,8, 0,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 6,73 - 6,63 (m, 2H), 4,90 - 4,72 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 3H), 3,66 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 3,51 (ddd, J = 25,5, 13,6, 9,8 Гц, 2H), 3,35 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 3H).

Пример 356



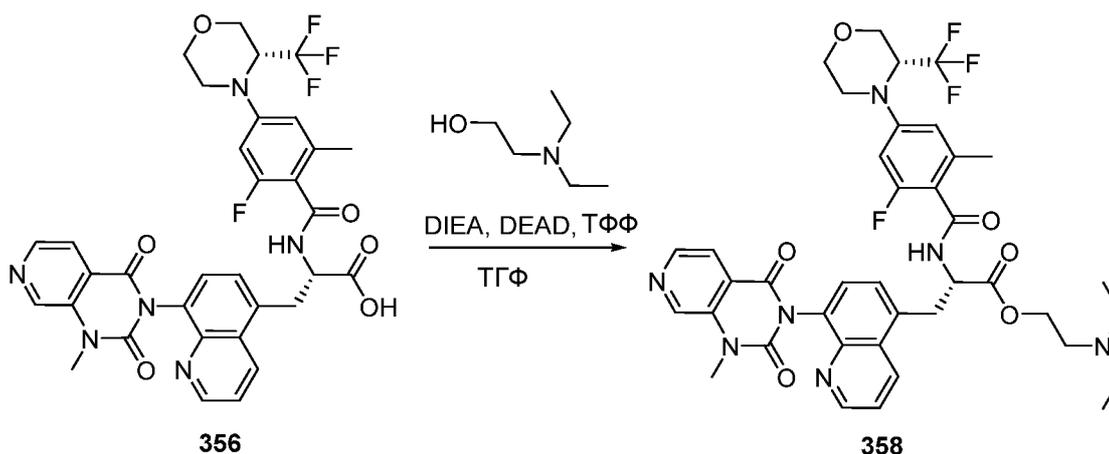
[0682] (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**356**): **355** (0,49 г, 0,70 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли 1M LiOH (3,5 мл, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли 4 M HCl в диоксане (1,75 мл, 10 экв.) для повторной циклизации, и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, лиофилизировали с получением титульного соединения в виде соли моно-ТФА. ЭР/МС (m/z) [M+H]: 681,151 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (s, 1H), 8,92 - 8,77 (m, 2H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,3, 4,5 Гц, 2H), 6,74 - 6,58 (m, 2H), 5,00 - 4,59 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,4 Гц, 4H), 3,59 - 3,40 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 35,1, 12,3 Гц, 3H), 2,03 (s, 3H).

Пример 357



[0683] (((S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноил)окси)метилпивалат (**357**): **356** (611 мг, 0,898 ммоль) растворяли в ацетонитриле (44 мл) и добавляли йодметил-2,2-диметилпропаноат (434,6 мг, 1,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,31 мл, 2 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Растворители удаляли на роторном испарителе и смесь подвергали обращенно-фазовой хроматографии с получением титульного соединения в виде соли ТФУ. ЭР/МС (m/z) 735,063 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 - 9,00 (m, 2H), 8,85 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,67 - 8,57 (m, 2H), 7,91 (ddd, J = 5,0, 3,1, 0,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,85 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 2H), 3,65 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,53 (dt, J = 14,8, 9,7 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Пример 358

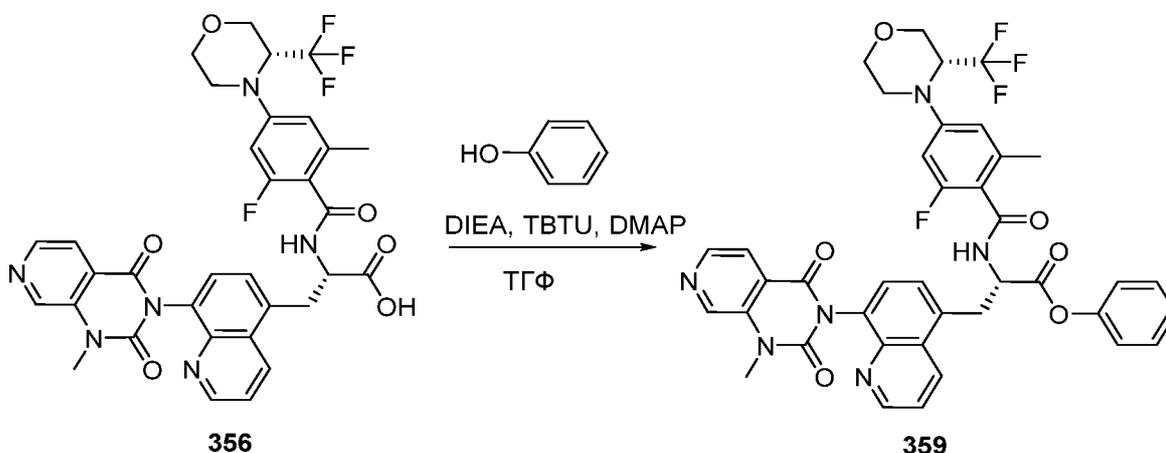


[0684] 2-(Диэтиламино)этил (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**358**): К **356** (45 мг, 0,066 ммоль) добавляли ТГФ (3 мл), 2-(диэтиламино) этанол (23,24 мг, 0,2 ммоль), трифенилфосфин (0,05 г, 0,2 ммоль),

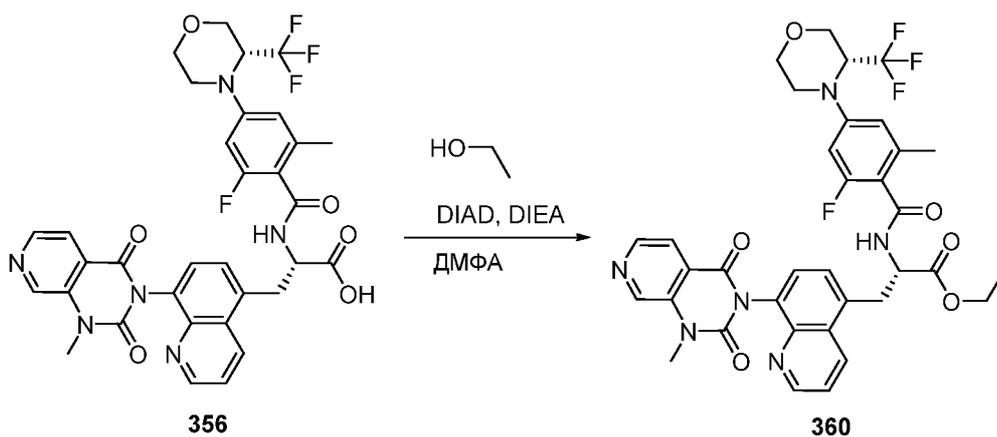
диэтилазодикарбоксилат, 95% (0,1 мл, 0,2 ммоль) и DIEA (0,41 мл, 2,28 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем растворители удаляли на роторном испарителе, и смесь подвергали обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ после лиофилизации. ЭР/МС (m/z) 780,300 [M+H]; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,28 (dt, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 9,20 (ddd, J = 8,7, 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,62 (dd, J = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 24,7, 5,0 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,43 – 6,27 (m, 1H), 5,18 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 4,97 (dd, J = 12,8, 6,4 Гц, 1H), 4,53 (td, J = 9,2, 7,8, 4,6 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,16 (ddt, J = 19,3, 8,0, 3,3 Гц, 1H), 4,10 – 3,90 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 12,5, 2,2 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 9,4 Гц, 3H), 3,60 (ddt, J = 32,1, 17,2, 8,3 Гц, 3H), 3,28 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,22 – 3,09 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,49 – 1,10 (m, 9H), 1,02 (d, J = 7,6 Гц, 2H).

Пример 359

[0685] Фенил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**359**) : **356** (567 мг, 0,833 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл), добавляли фенол (0,12 г, 1,25 ммоль), TBTU (0,4 г, 1,25 ммоль), ДИЭА (0,44 мл, 2,5 ммоль) и DMAP (0,1 г, 0,83 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь затем загружали непосредственно на диоксид кремния и хроматографировали, элюируя этилацетатом в метаноле (0-10%), с получением титульного соединения. ЭР/МС (m/z) 757,213 [M+H]; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,22 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,89 - 8,83 (m, 1H), 8,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,09 - 4,99 (m, 1H), 4,91 - 4,79 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 1H), 3,32 - 3,19 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 3H).

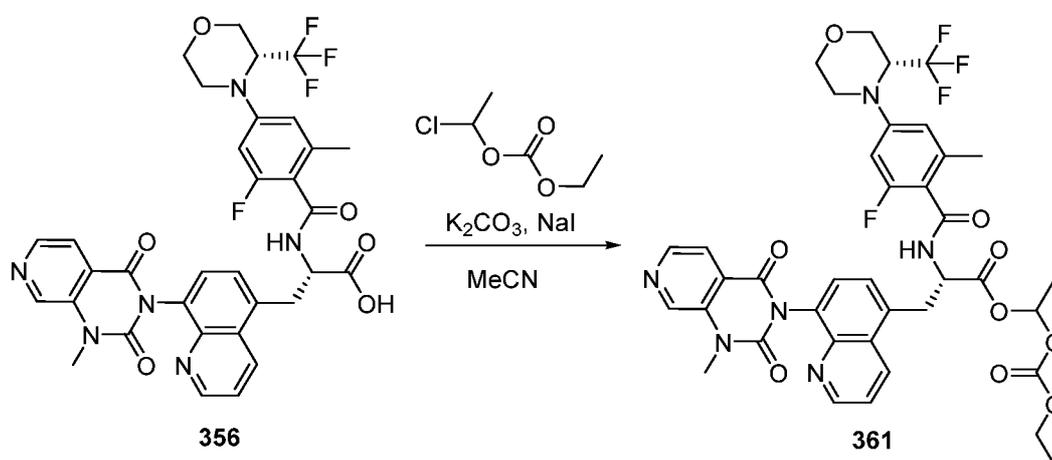


Пример 360



[0686] Этил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**360**): К раствору **356** (150 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли трифенилфосфин (173 мг, 0,66 ммоль) и затем DIEA (117 мкл, 0,66 ммоль) и этанол (129 мкл, 2,2 ммоль). Затем добавляли DIAD (217 мкл, 1,1 ммоль) и оставляли реакционную смесь для перемешивания в течение 2 часов. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой, 10% лимонной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным соевым раствором с последующей сушкой объединенных органических соединений над сульфатом натрия. После фильтрации растворитель удаляли при пониженном давлении, и продукт очищали при помощи нормальной фазы с использованием градиента элюирования 0-30%, 30-60% и 60-100% 9:1 ДХМ:MeOH в ДХМ. ЭР/МС (m/z) [M+H]: 709,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,4 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 5,0, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (dt, J = 8,6, 2,5 Гц, 2H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 4,82 (td, J = 14,4, 12,1, 5,3 Гц, 2H), 4,20 – 4,04 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,6 Гц, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,65 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 3,36 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,16 (td, J = 7,1, 1,1 Гц, 3H).

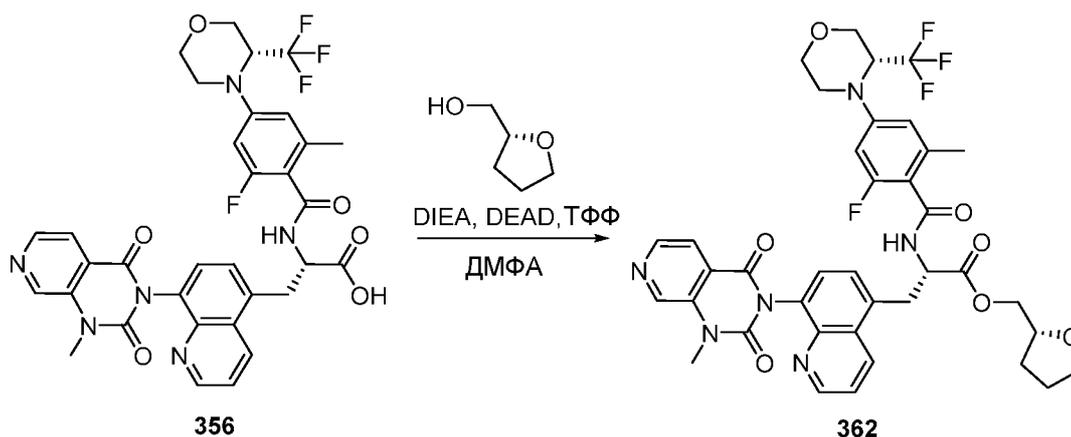
Пример 361



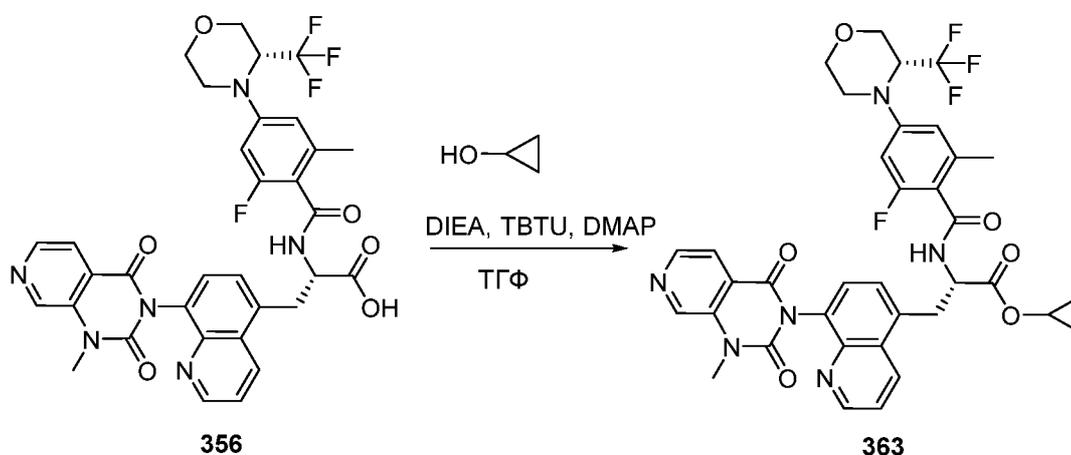
[0687] 1-((Этоксикарбонил)окси)этил-(2S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**361**): К раствору **356** (30 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли карбонат калия (8,2 мг, 0,132 ммоль), затем йодид натрия (26 мг, 0,176 ммоль) и 1-хлорэтилэтилкарбонат (20 мг, 0,132 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Полученный фильтрат очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде соли ТФУ. ЭР/МС (m/z) [M+H]: 797,2 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 8,90 – 8,81 (m, 1H), 8,70 – 8,57 (m, 2H), 7,91 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,74 – 6,64 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,35 – 4,06 (m, 3H), 3,95 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 13,2 Гц, 6H), 3,53 (q, J = 14,3, 13,3 Гц, 2H), 3,42 – 3,13 (m, 2H), 2,03 (d, J = 20,9 Гц, 3H), 1,53 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 362

[0688] (R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**362**): **356** (0,52 г, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и добавляли трифенилфосфин (0,6 г, 2,28 ммоль), диизопропилазодикарбоксилат (0,46 мл, 2,28 ммоль), (2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метанол (0,23 г, 2,28 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,41 мл, 2,28 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и метанолом (0-10%) с получением титульного соединения. ЭР/МС (m/z) 735,063 [M+H]; 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 11,8 Гц, 3H), 5,05 - 4,84 (m, 1H), 4,58 (q, J = 7,5, 6,9 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 7H), 3,74 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 3,24 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 3,10 (dd, J = 14,5, 5,1 Гц, 1H), 2,96 (dd, J = 14,4, 9,3 Гц, 1H), 2,76 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,86 (ddq, J = 40,9, 13,8, 6,4 Гц, 6H), 1,57 (q, J = 8,7, 8,1 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 0,97 - 0,74 (m, 2H).

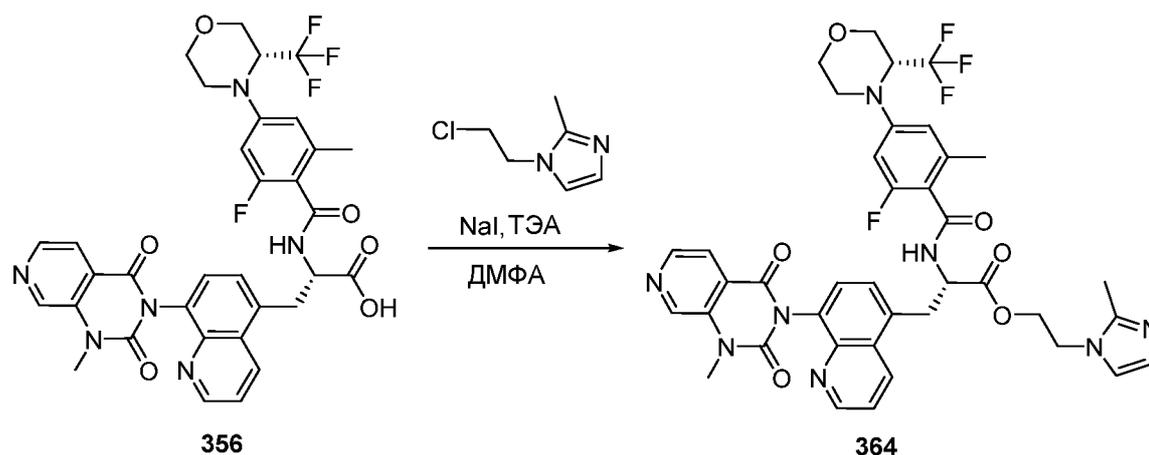


Пример 363



[0689] Циклопропил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**363**): К раствору **356** (0,650 г, 0,955 ммоль) в ТГФ (4,80 мл) добавляли циклопропиловый спирт (0,166 г, 2,87 ммоль), DMAP (0,117 г, 0,955 ммоль), DIEA (0,370 г, 2,87 ммоль) и TBUTU (0,920 г, 2,87 ммоль), и смесь перемешивали при 50 °С в течение 25 мин. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (x2). Органический слой затем концентрировали под пониженным давлением, и осадок очищали с использованием флэш-хроматографии, элюируя EtOAc в гексанах 0-100%, затем MeOH в EtOAc 0-50%. Подходящие фракции объединяли и концентрировали с получением продукта. Затем продукт растворяли в ДМСО (12 мл) и очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титального соединения. ЭР/МС (m/z) 721,3 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,98 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,61 (dd, J = 11,5, 6,8 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 – 7,59 (m, 2H), 6,79 – 6,61 (m, 2H), 4,79 (dd, J = 21,2, 12,1 Гц, 2H), 4,22 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 3,87 (m, 1H), 3,80 – 3,43 (m, 7H), 3,42 – 3,21 (m, 4H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,69 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 2,05 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 0,80 – 0,48 (m, 3H).

Пример 364

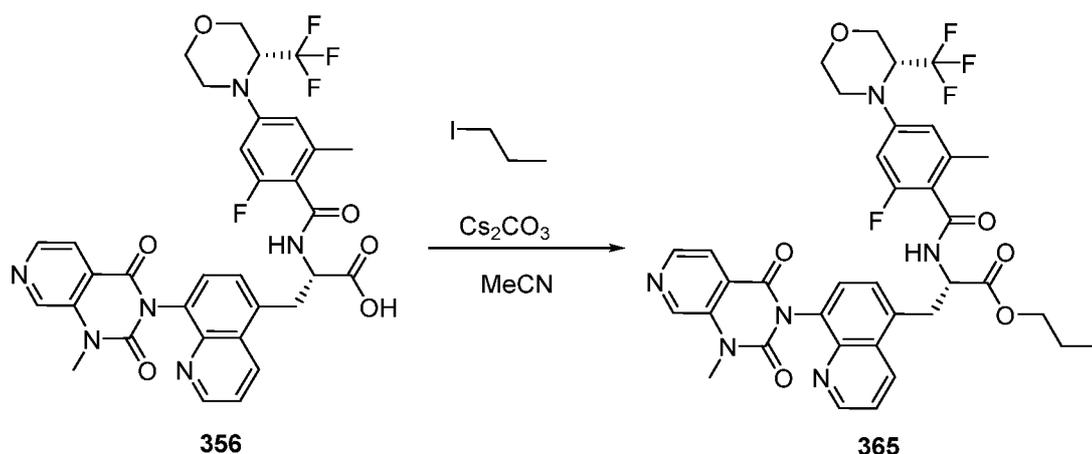


[0690] 2-(2-Метил-1Н-имидазол-1-ил)этил (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил) морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**364**): К перемешиваемому раствору **356** (438,6 мг, 0,64 ммоль) и 1-(2-хлорэтил)-2-метил-1Н-имидазола (279,6 мг, 1,93 ммоль) в ДМФА (4,3 мл) добавляли йодид натрия (289,8 мг, 1,93 ммоль), затем триэтиламин (0,27 мл, 1,93 ммоль). Реакционную смесь нагревали с использованием микроволнового облучения при 120 °С в течение 45 минут. После охлаждения до КТ, реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и вещество очищали с использованием обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения. МС (m/z) 789,3 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,87 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,64 – 8,57 (m, 2H), 7,91 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 6,74 – 6,65 (m, 2H), 4,90 – 4,76 (m, 2H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 4,41 – 4,28 (m, 3H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 4H), 3,59 – 3,47 (m, 2H), 3,34 (d, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

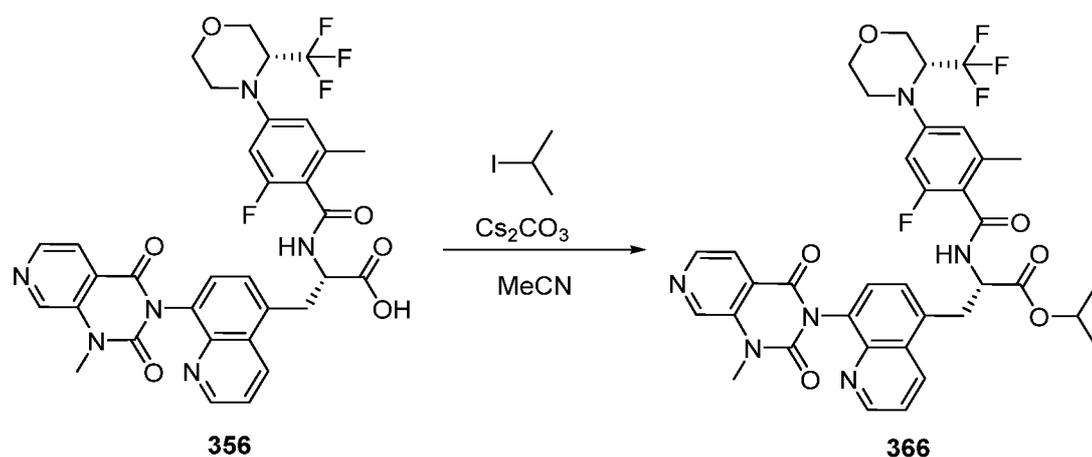
Пример 365

[0691] Пропил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**365**): К перемешиваемому раствору **356** (30 мг, 0,044 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли карбонат цезия (72 мг, 0,22 ммоль) и n-пропил-йодид (15 мг, 0,088 ммоль). Смесь нагревали до 50 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до температуры воздуха, разбавляли диметилсульфоксидом и трифторуксусной кислотой, затем смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения. ЭР/МС (m/z) 723,3 (M+H)⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 4,9, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,7 Гц, 2H), 6,71 (dd, J = 13,7, 5,1 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,05 (q, J = 6,3 Гц, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,73 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (t,

J = 7,7 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,05 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,58 (ч, J = 7,2 Гц, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

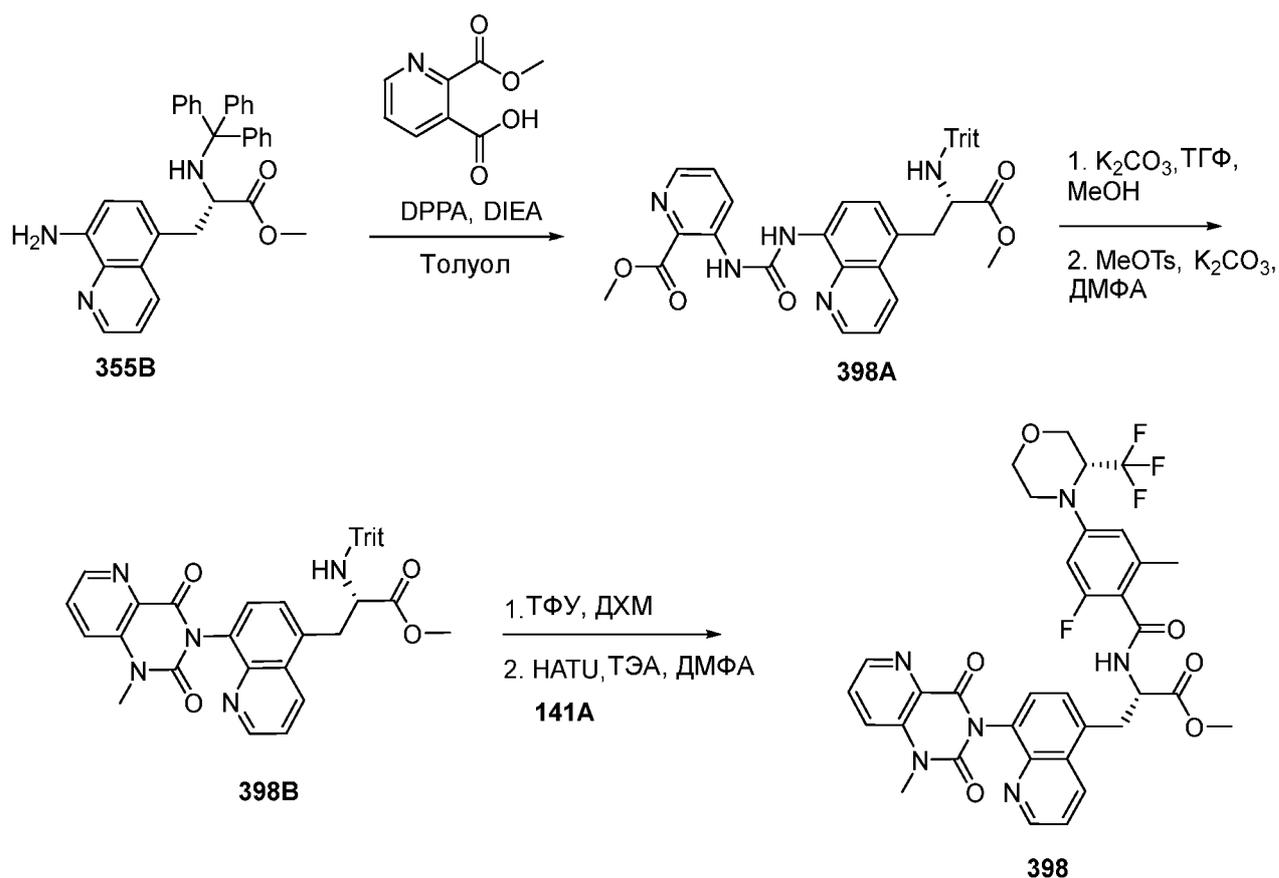


Пример 366



[0692] Изопропил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**366**): К перемешиваемому раствору **356** (30 мг, 0,044 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли карбонат цезия (72 мг, 0,22 ммоль) и изопропил-йодид (15 мг, 0,088 ммоль). Смесь нагревали до 50 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до температуры воздуха, разбавляли диметилсульфоксидом и трифторуксусной кислотой, затем смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением **366**. ЭР/МС (m/z) 723,3 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 6,71 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 6,68 - 6,63 (m, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 29,2, 20,4 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,53 (q, J = 13,5, 11,7 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,08 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,22 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,13 (d, J = 6,3 Гц, 3H).

Пример 398



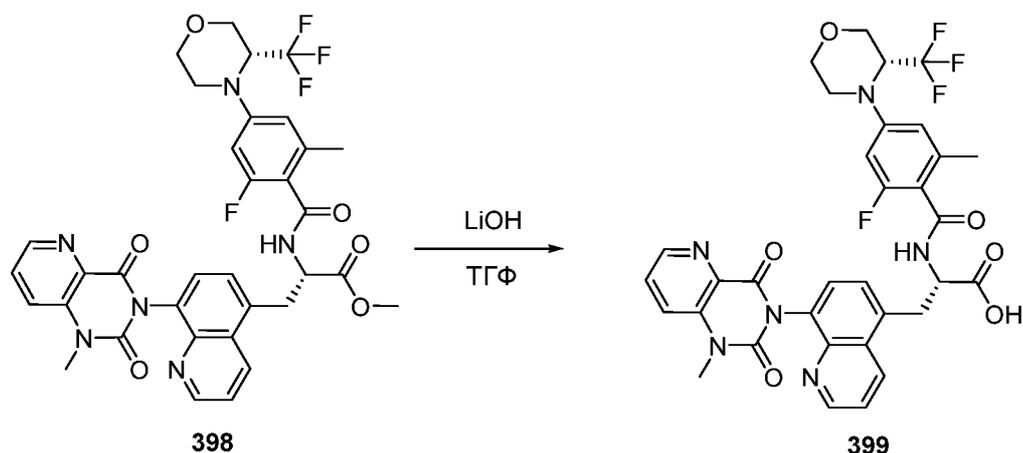
[0693] Синтез Метил-(S)-3-(3-(5-(3-метокси-3-оксо-2-(третиламино)пропил)хинолин-8-ил)уреидо)пиколината (**398A**): Во флакон добавляли **355B** (50 мг, 0,1 ммоль), 2-метоксикарбонилпиридин-3-карбоновую кислоту (27,86 мг, 0,15 ммоль), триэтиламин (0,04 мл, 0,31 ммоль) и растворяли в 0,2 М толуоле (0,51 мл). Добавляли DPPA (0,03 мл, 0,12 ммоль), и реакционную смесь запечатывали и нагревали до 90° С в течение 20 мин. Реакцию гасили водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3x 40 мл), органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл) и концентрировали с получением титульного соединения.

[0694] Синтез метил-(S)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**398B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355E**, начиная с **398A**.

[0695] Метил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**398**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355**, начиная с **398B**. ЭР/МС (m/z) 695,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11-12,65 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,85 – 8,83 (m, 1H), 8,73 –

8,65 (m, 1H), 8,61 (ddd, J = 4,4, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 6,69 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,88 – 4,80 (m, 1H), 4,77 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 2H), 3,57 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 3,35 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,03 (d, J = 2,5 Гц, 3H).

Пример 399



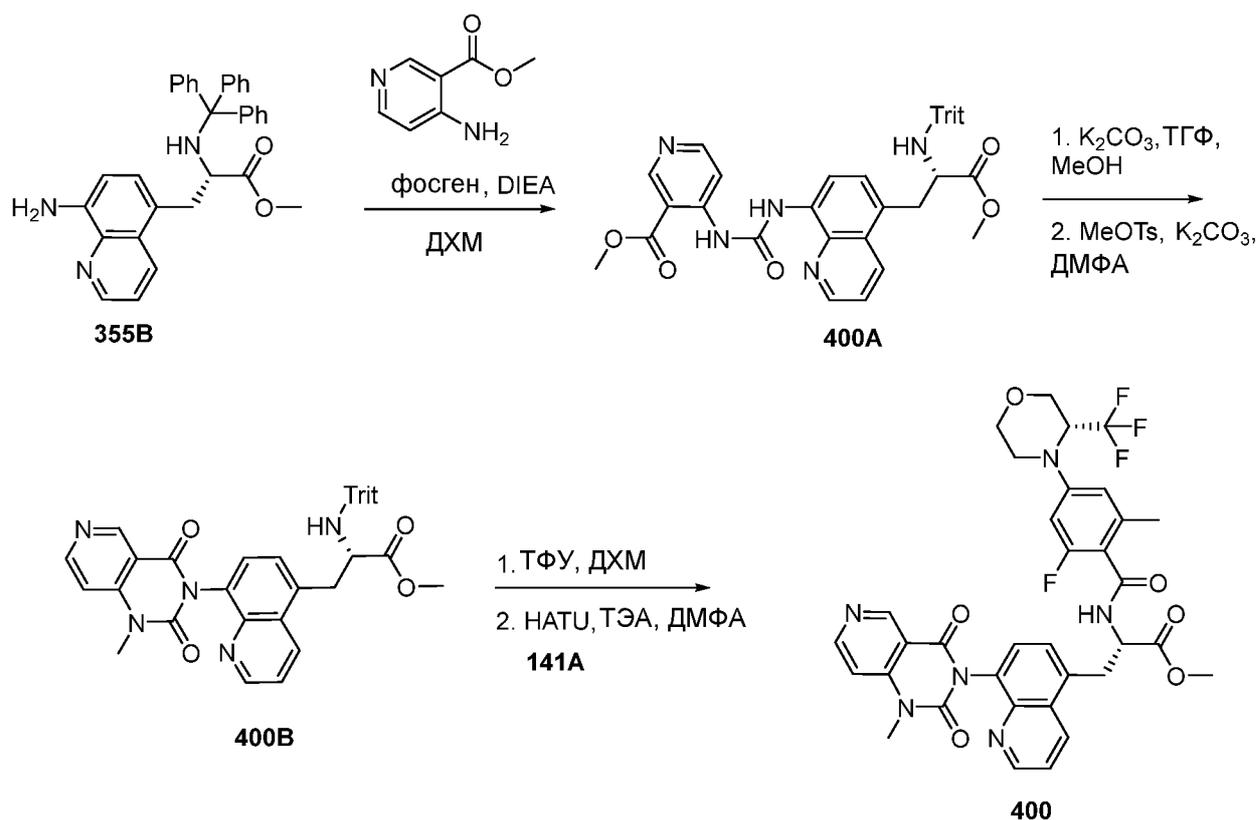
[0696] (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**399**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **356**, начиная с **398**. ЭР/МС (m/z) 681,2 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,88 – 8,81 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,61 (ddd, J = 4,4, 2,1, 1,3 Гц, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (dt, J = 7,8, 3,3 Гц, 2H), 6,70 (dd, J = 13,0, 2,3 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,3, 3,7 Гц, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,69 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 3,57 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,53 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H).

Пример 400

[0697] Синтез метил-(S)-4-(3-(5-(3-метокси-3-оксо-2-(третиламино)пропил)хинолин-8-ил)уреидо)никотината (**400A**): Фосген (15% раствор в толуоле, 2,18 мл, 3,06 ммоль, 2 экв.) добавляли в высушенный пламенем флакон, содержащий раствор метил-4-аминоникотината (0,466 г, 3,06 ммоль, 2 экв.), DIEA (0,8 мл, 4,59 ммоль, 3 экв.) и ДХМ (2 мл). Объединенные реагенты перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли **355B** (0,746 г, 1,53 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией с использованием

метанола в ДХМ в качестве элюента (0-5%). Подходящие фракции затем объединяли и концентрировали под вакуумом с получением титильного соединения.

[0698] Синтез метил-(S)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**400B**): Титильное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355E**, начиная с **400A**.

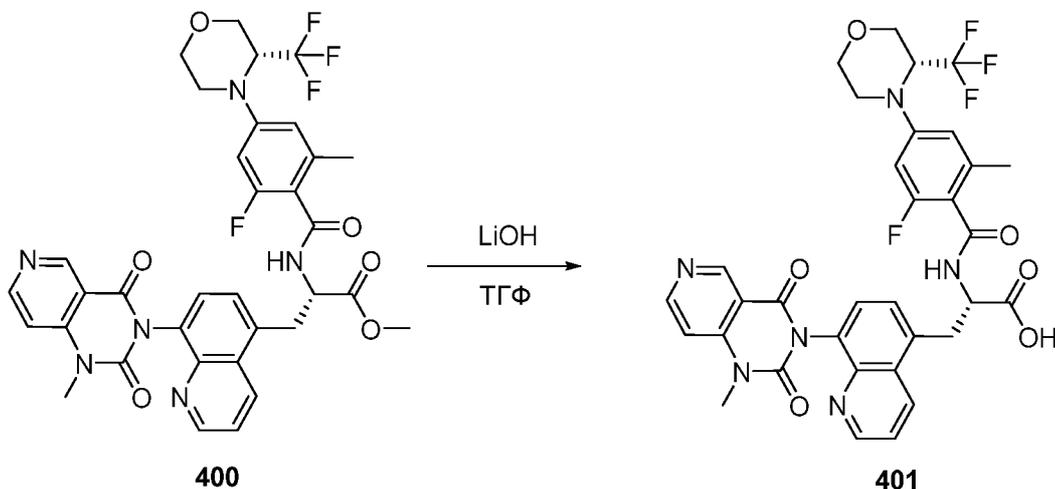


[0699] Метил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**400**): Титильное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355**, начиная с **400B**. ЭР/МС (m/z) 695,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 9,00 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,88 – 8,80 (m, 2H), 8,66 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,67 (td, $J = 5,8, 5,3, 2,6$ Гц, 2H), 7,61 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 6,74 – 6,59 (m, 2H), 4,88 – 4,78 (m, 2H), 4,15 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,77 – 3,64 (m, 5H), 3,57 (d, $J = 2,2$ Гц, 5H), 3,36 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,25 (t, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,05 (s, 3H).

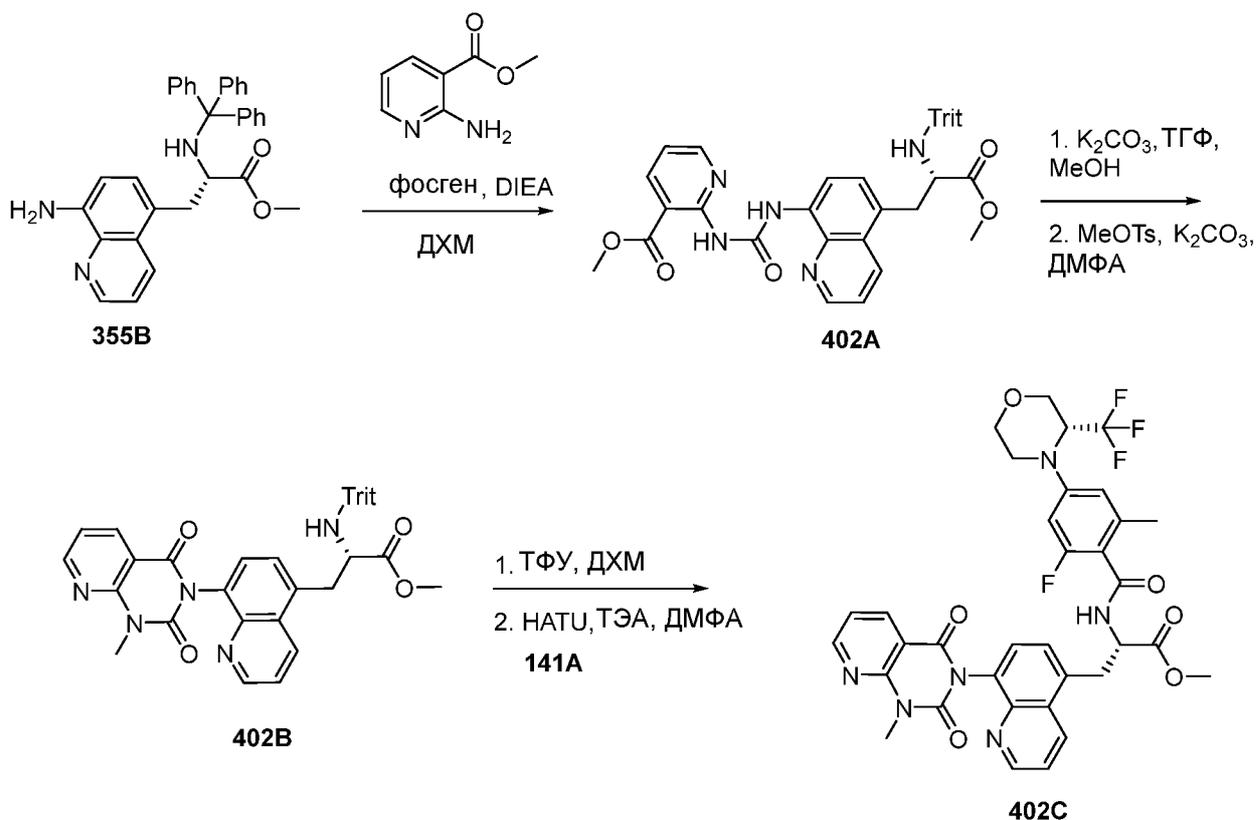
Пример 401

[0700] (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**401**): Титильное соединение получали согласно способу, представленному для

синтеза соединения **356**, начиная с **400**. ЭР/МС (m/z) 681,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,95 – 8,76 (m, 3H), 8,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 3H), 6,74 – 6,56 (m, 2H), 4,90 – 4,72 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,75 (t, J = 13,4 Гц, 2H), 3,57 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,35 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H).



Пример 402

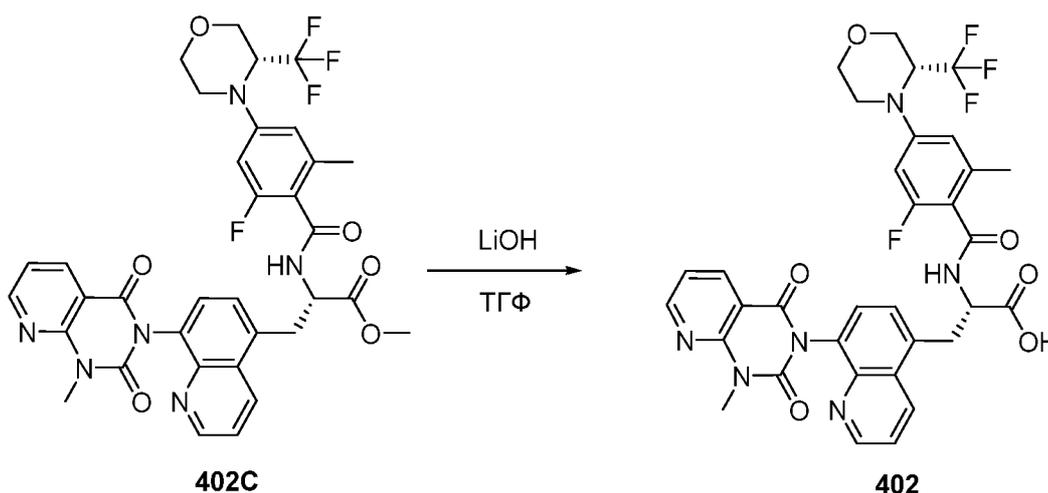


[0701] Синтез метил-(S)-2-(3-(5-(3-метокси-3-оксо-2-(тритиламино)пропил)хинолин-8-ил)уреидо)никотината (**402A**): К раствору **355B** (60,0 мг, 0,123 ммоль) в ДХМ (0,62 мл, 0,2 ммоль) в высушенном пламенем флаконе добавляли метил-2-аминоникотинат (37,0 мг,

0,246 ммоль) и DIEA (48,0 мг, 0,369 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 мин при к.т. Раствор фосгена в толуоле (162 мг, 0,246 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали реакционную смесь в течение дополнительного часа при к.т. По завершении растворитель удаляли при пониженном давлении, и продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя MeOH в дихлорметане 0-20%, с получением титильного соединения.

[0702] Синтез метил-(S)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**400B**): Титильное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355E**, начиная с **402A**.

[0703] Метил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**402C**): Титильное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355**, начиная с **402B**.



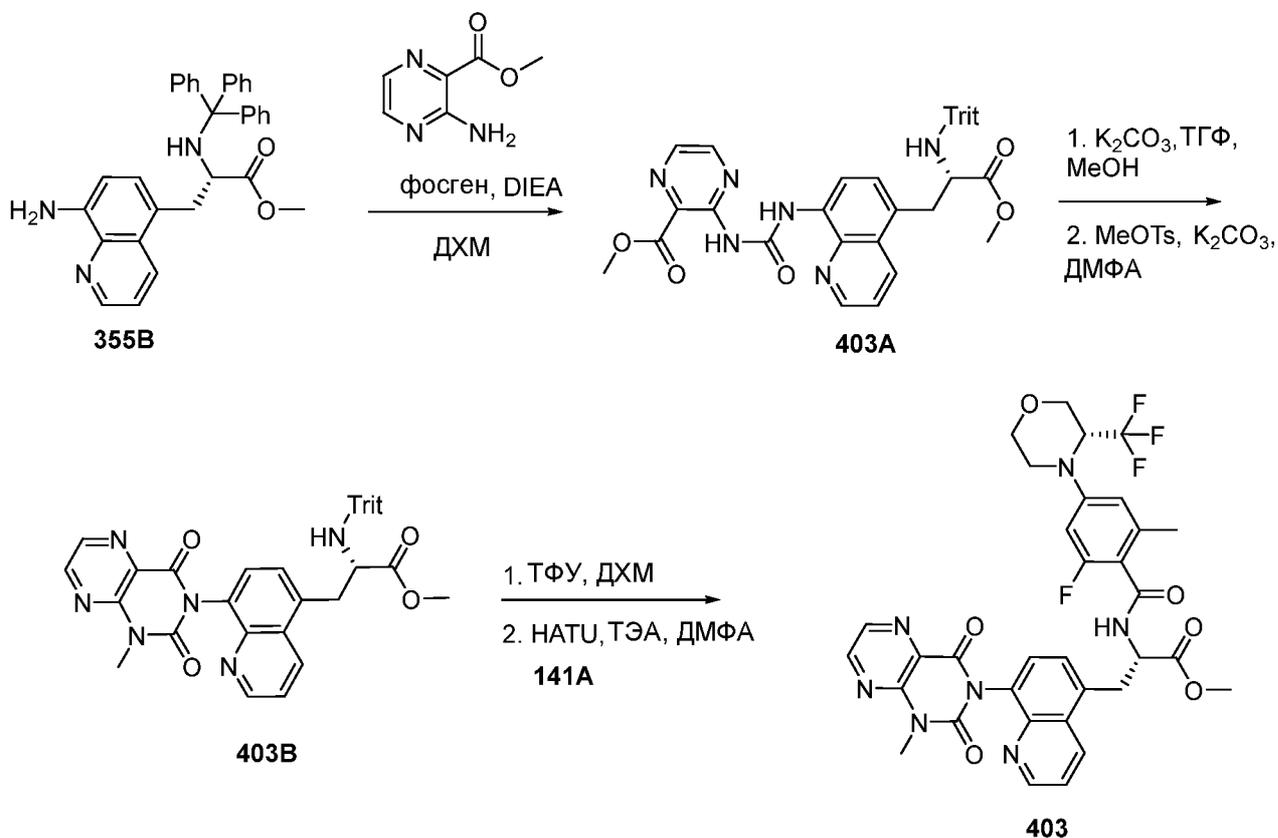
[0704] (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**402**): Титильное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **356**, начиная с **402C**. ЭР/МС (m/z) 681,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,86 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 8,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 4,87 – 4,72 (m, 3H), 4,14 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).

Пример 403

[0705] Синтез метил-(S)-3-(3-(5-(3-метокси-3-оксо-2-(третиламино)пропил)хинолин-8-ил)уреидо)пирозин-2-карбоксилата (**403A**): Во флакон, оборудованный мешалкой,

добавляли 3-(метоксикарбонил) пиразин-2-карбоновую кислоту (0,18 г, 1,01 ммоль, 1,5 экв.), триэтиламин (0,28 мл, 2,02 ммоль, 3,0 экв.), DPPA (0,17 мл, 0,81 ммоль, 1,2 экв.), **355B** (0,33 г, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) и толуол (3,36 мл, 0,2 M). Затем реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл, 3x). Объединенные органические фазы промывали насыщенным бикарбонатом натрия, соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органические фазы концентрировали, и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента ступенчатого элюирования 0-100% EtOAc в гексанах.

[0706] Синтез метил-(S)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидроптеридин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**403B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355E**, начиная с **403A**.

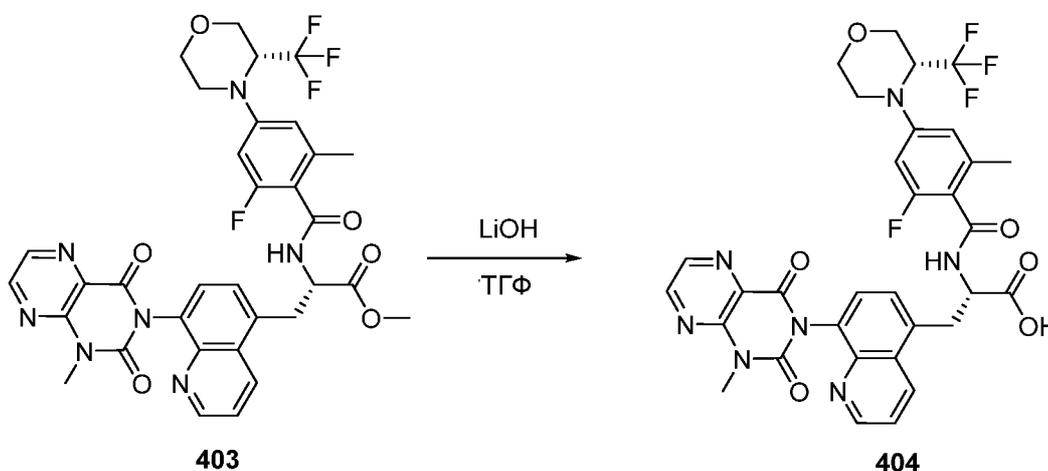


[0707] Метил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидроптеридин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**403**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355**, начиная с **403B**. ЭР/МС (m/z) 696,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,92 – 8,86 (m, 2H), 8,73 – 8,68 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 6,74 – 6,64 (m, 2H), 4,90 – 4,79 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95

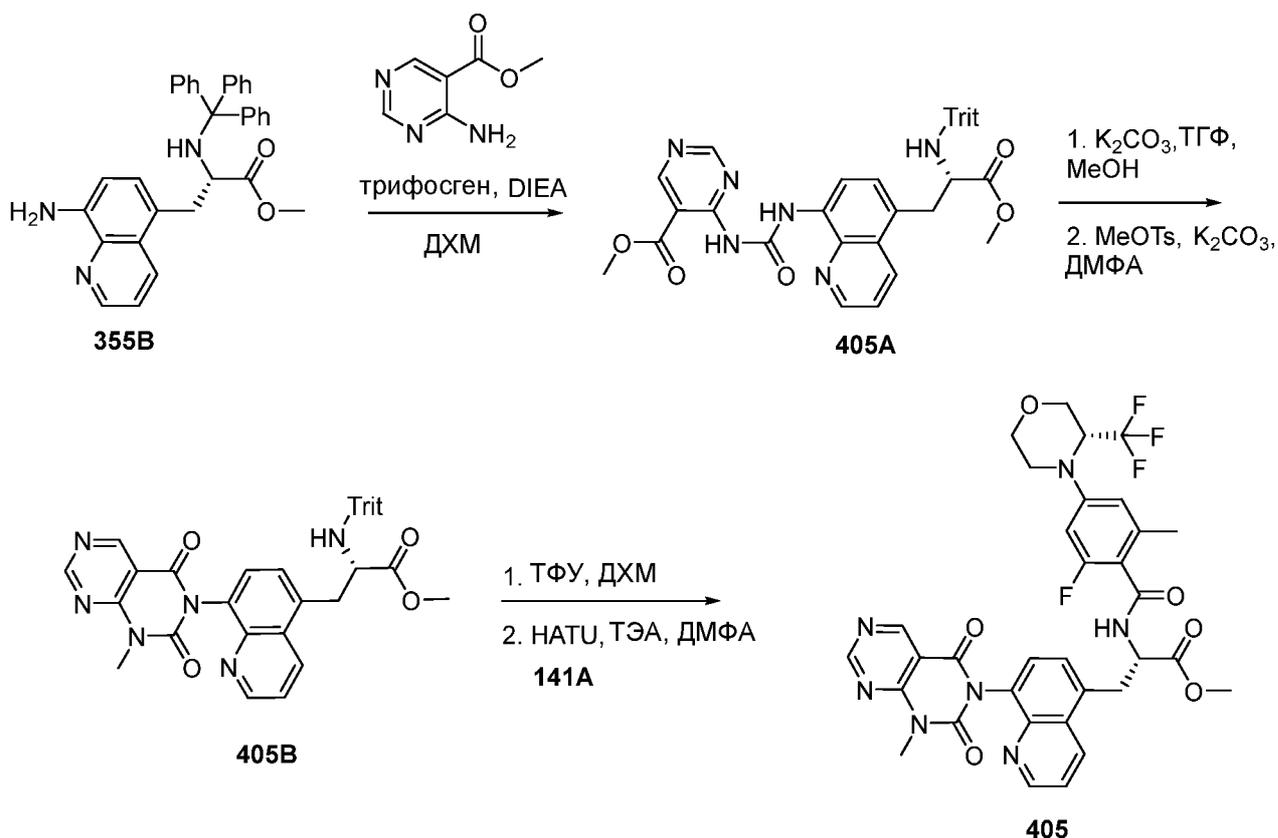
(dd, J = 11,5, 3,5 Гц, 1H), 3,80 – 3,65 (m, 5H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (t, J = 13,9, 7,6, 2,5 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,05 (s, 3H).

Пример 404

[0708] (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидроптеридин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**404**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **356**, начиная с **403**. ЭР/МС (m/z) 682,7 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 – 8,83 (m, 3H), 8,75 – 8,67 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 6,73 – 6,62 (m, 2H), 4,89 – 4,75 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,7, 3,5 Гц, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), 3,35 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,03 (d, J = 2,4 Гц, 3H).



Пример 405



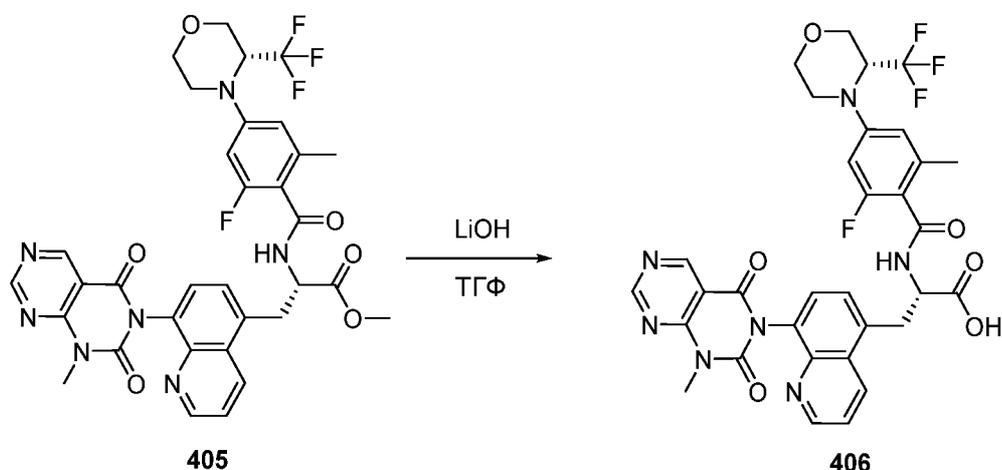
[0709] Синтез метил-(S)-4-(3-(5-(3-метокси-3-оксо-2-(третиламино)пропил)хинолин-8-ил)уреидо)пиримидин-5-карбоксилата (**405A**): DIEA (0,5 мл, 3,1 ммоль, 3 экв.) и трифосген (212 мг, 0,72 ммоль, 0,7 экв.) добавляли к раствору метил-4-аминопиримидин-5-карбоксилата (314 мг, 2,0 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (0,2 М). Раствор перемешивали при температуре воздуха в течение 1 часа. **355B** (500 мг, 1 ммоль, 1 экв.) затем добавляли к раствору и перемешивали в течение часа при температуре воздуха. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на силикагеле и хроматографировали, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах; продукт элюировали при 75%.

[0710] Синтез метил-(S)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)-2-(третиламино)пропаноата (**405B**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355E**, начиная с **405A**.

[0711] Метил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноат (**405**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **355**, начиная с **405B**. ЭР/МС (m/z) 696,8 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 9,26 – 9,18 (m, 1H), 8,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,91 – 8,84 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 6,76 – 6,64 (m, 2H),

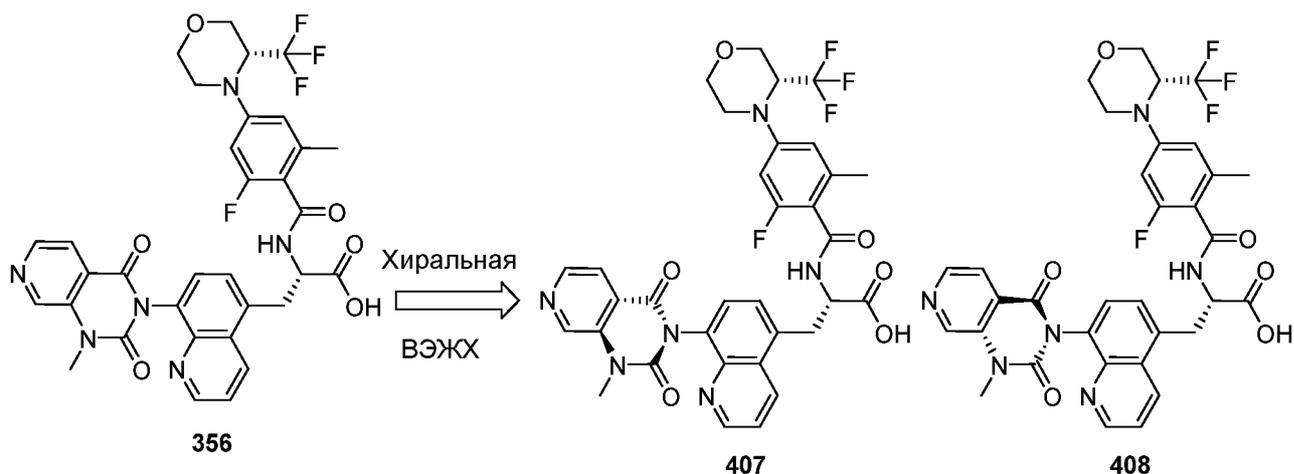
4,88 – 4,80 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 2,04 (s, 3H).

Пример 406



[0712] (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановая кислота (**406**): Титульное соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **356**, начиная с **405**. ЭР/МС (m/z) 682,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 9,25 – 9,18 (m, 1H), 8,91 – 8,82 (m, 2H), 8,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 6,75 – 6,60 (m, 2H), 4,90 – 4,74 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58 – 3,40 (m, 2H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).

Примеры 407 и 408



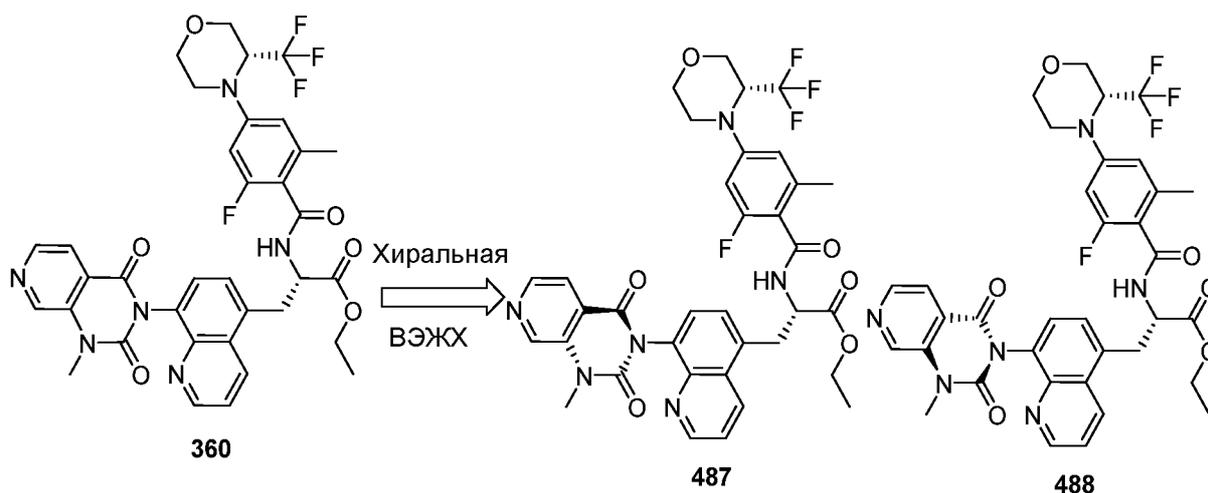
[0713] Получение (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**407**): **356** разделяли на 2 его атропоизомерных энантиомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с

использованием 30% соразтворителя EtOH, при скорости потока 3 мл/мин, с использованием колонки AD-H 5 мкм 4,6x100 мм. Титульное соединение определяли в виде второго элюируемого пика. ЭР/МС (m/z) 681,2 (M+H)⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,84 – 8,72 (m, 2H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,44 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,37 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 11,3, 3,5 Гц, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,50 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H).

[0714] Получение (S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропановой кислоты (**408**): **356** разделяли на 2 его атропоизомерных энантиомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 30% соразтворителя EtOH, при скорости потока 3 мл/мин, с использованием колонки AD-H 5 мкм 4,6x100 мм. Титульное соединение определяли в виде первого элюируемого пика. ЭР/МС (m/z) 681,2 (M+H)⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,83 – 8,72 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,38 (dd, J = 13,4, 2,4 Гц, 1H), 5,13 – 5,02 (m, 1H), 4,30 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,12 (dd, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 11,2, 3,5 Гц, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,72 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 – 3,59 (m, 1H), 3,51 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H).

Примеры 487 и 488

[0715] Получение этил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**487**): **360** разделяли на 2 его атропоизомерных энантиомера при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 30% соразтворителя EtOH, при скорости потока 3 мл/мин, с использованием колонки AD-H 5 мкм 4,6x100 мм. Титульное соединение определяли в виде первого элюируемого пика. ЭР/МС (m/z) 709,2 (M+H)⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 4,9, 0,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 4,90 – 4,74 (m, 2H), 4,19 – 4,06 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H).



[0716] Получение этил-(S)-2-(2-фтор-6-метил-4-((R)-3-(трифторметил)морфолино)бензамидо)-3-(8-(1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-3(2H)-ил)хинолин-5-ил)пропаноата (**488**): **360** разделяли на 2 его атропоизомерных энантиомера с помощью хроматографии с имитацией подвижного слоя (SMB) с использованием EA/гептанов (80/20), используя колонку ChiralPak IC. Титульное соединение определяли в виде второго элюируемого пика. ЭР/МС (m/z) 709,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 6,75 – 6,62 (m, 2H), 4,91 – 4,75 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Анализ захвата клеток интегрин α4β7

[0717] Эффективность ингибиторов для предотвращения взаимодействия интегрин α4β7 с MadCAM-1 измеряли путем мониторинга захвата клеток, экспрессирующих интегрин α4β7, на пластине, покрытой рекомбинантным внеклеточным доменом MadCAM-1. 384-луночные планшеты (Corning 3702) покрывали внеклеточным доменом MadCAM-1 путем дозирования 20 мкл MAdCAM-1 при 1,0 мкг/мл на лунку и инкубирования в течение ночи при 4 °С. Затем планшеты промывали ФБС и блокировали 3% BSA в течение 2 часов перед повторной промывкой.

[0718] Клетки RPMI8866 центрифугировали и ресуспендировали в аналитической среде (DMEM + 0,5%ФБС + 0,5 мМ MnCl₂) при плотности 0,5x10⁶ клеток/мл. Затем клетки распределяли (60 мкл/лунку) на 384-луночный планшет (Greiner 781280), на который ранее наносили 60 нл исследуемого соединения на лунку. Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 1 часа. 50 мкл клеток переносили в заблокированные планшеты с покрытием MadCAM-1 и инкубировали в течение 30 минут при 37 °С. К клеткам добавляли 10 мкл 12% глутаральдегида, содержащего Hoechst 33342 (0,06 мг/мл) (2%

глутаральдегида и 0,01 мг/мл конечных концентраций). Планшеты инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре. Затем планшеты промывали 3 раза 70 мкл ФБС на лунку и визуализировали на приборе Cellomics ArrayScan. Клетки, которые были связаны с планшетом, подсчитывали и наносили на график относительно концентрации соединения для определения EC₅₀ исследуемых соединений. Результаты представлены в Таблицах 1 и 2.

ТАБЛИЦА 1

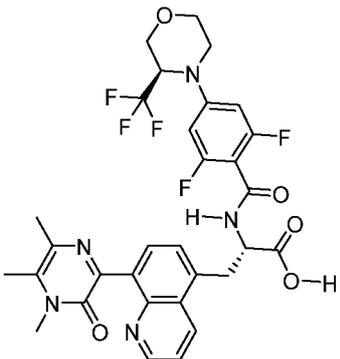
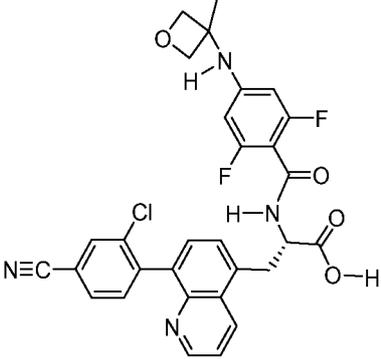
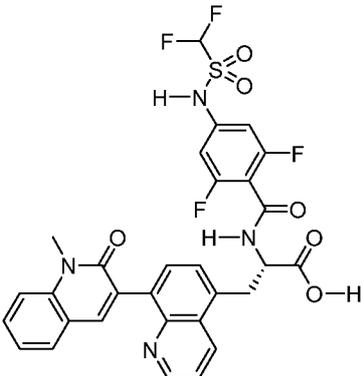
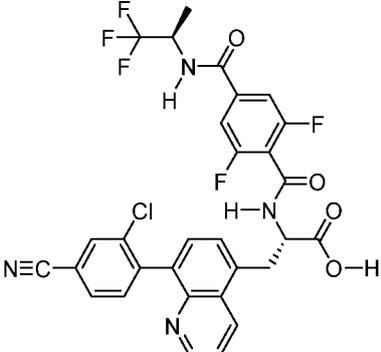
Пример №	EC ₅₀ α4β7 (нМ)						
1	21,2	38	29,7	75	80,4	112	0,4
2	31,1	39	81,6	76	78,4	113	1,2
3	63,8	40	8,6	77	90,7	114	0,6
4	6,7	41	7,7	78	134,3	115	0,6
5	17,4	42	13,4	79	26,1	116	1,2
6	4,5	43	4,6	80	18,1	117	0,7
7	1,9	44	10,9	81	6,0	118	1,5
8	41,4	45	3,4	82	4,7	119	20,5
9	25,1	46	20,0	83	32,9	120	1,3
10	21,2	47	2,4	84	11,7	121	1,7
11	22,9	48	52,1	85	25,4	122	0,2
12	7,0	49	33,7	86	8,3	123	0,9
13	8,5	50	0,4	87	15,0	124	0,6
14	3,7	51	2,9	88	8,2	125	1,0
15	9,3	52	91,5	89	14,4	126	0,6
16	67,4	53	3,0	90	11,3	127	9,3
17	36,7	54	37,4	91	0,3	128	0,3
18	9,0	55	27,4	92	2,0	129	0,7
19	50,0	56	9,1	93	0,4	130	0,5
20	185,8	57	30,0	94	0,5	131	0,8
21	96,6	58	2,0	95	0,3	132	1,3
22	48,5	59	3,2	96	0,2	133	3,2
23	46,7	60	3,0	97	3,2	134	4,2
24	56,7	61	4,2	98	1,4	135	0,4
25	3,3	62	1,8	99	11,2	136	0,2
26	32,8	63	30,5	100	0,7	137	0,4

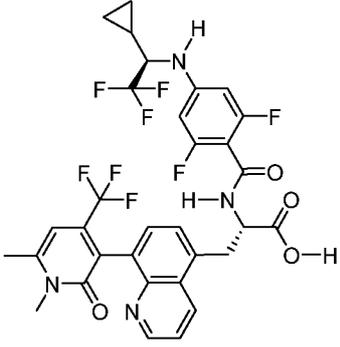
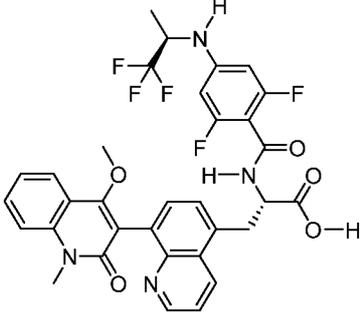
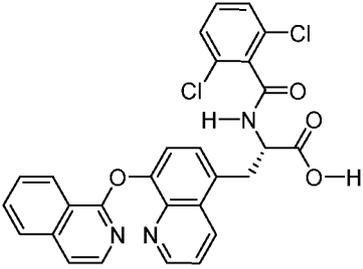
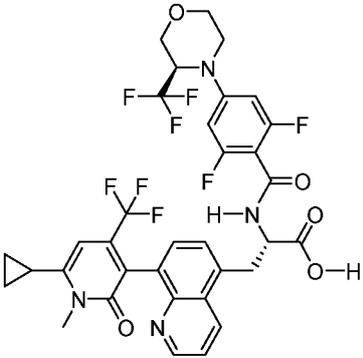
27	12,8	64	0,8	101	4,1	138	0,8
28	33,5	65	8,4	102	0,3	139	11,7
29	68,7	66	18,9	103	0,7	140	0,5
30	16,9	67	1,6	104	0,5	141	0,1
31	19,3	68	14,0	105	4,1	142	0,2
32	75,9	69	28,9	106	0,3	143	0,3
33	60,5	70	10,7	107	0,2	144	0,2
34	39,5	71	9,5	108	1,0	145	3,1
35	6,2	72	5,5	109	0,3	146	0,6
36	21,0	73	2,5	110	0,3	147	1,9
37	69,6	74	13,6	111	0,1	148	60,6

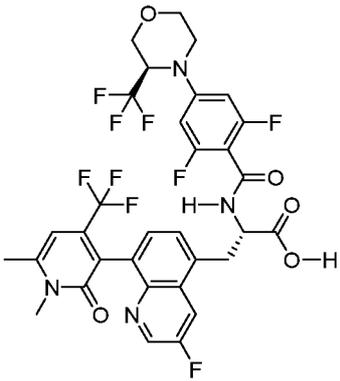
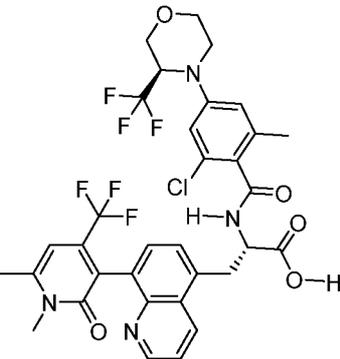
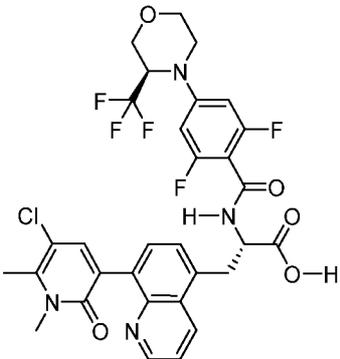
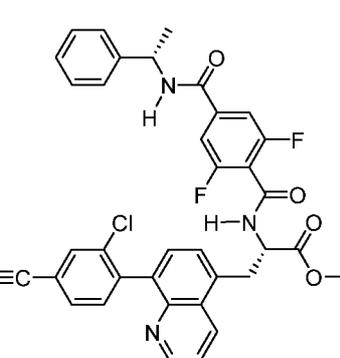
[0719] Примеры 149-354 из Таблицы 2 были получены согласно способам, описанным в настоящем документе.

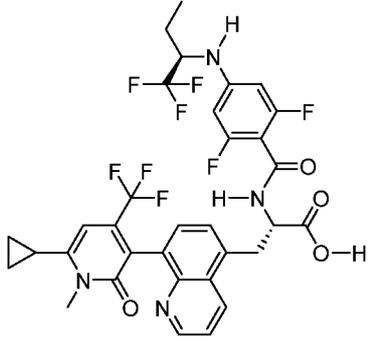
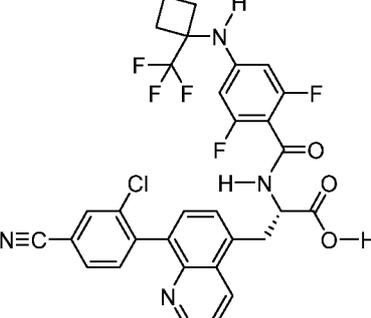
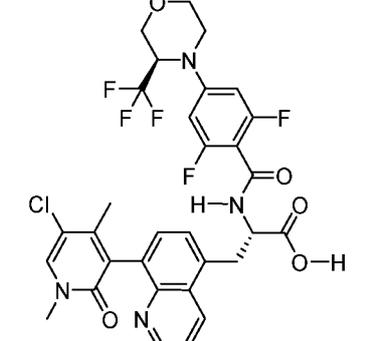
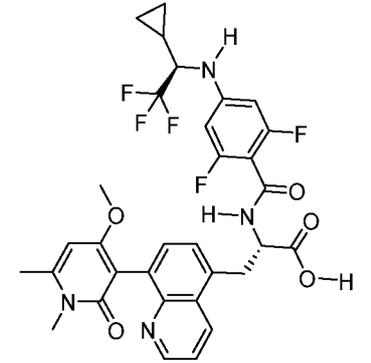
ТАБЛИЦА 2

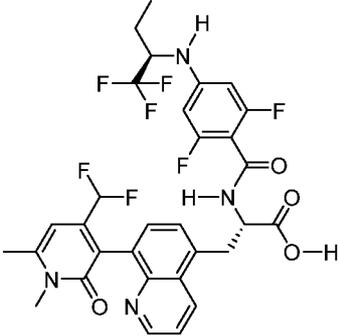
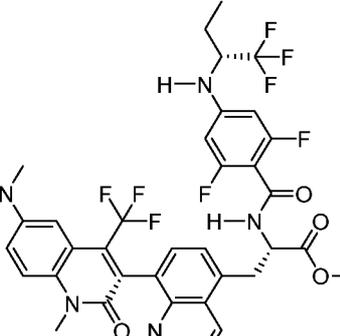
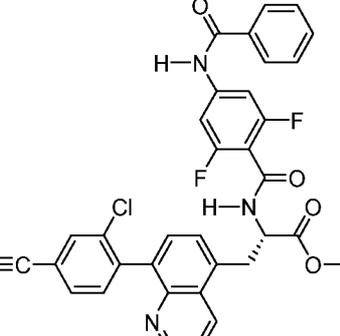
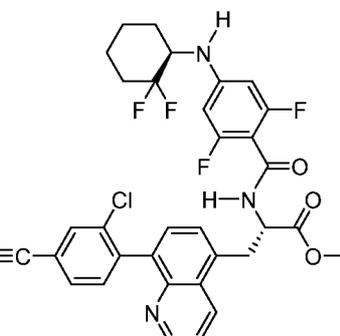
При мер	Структура	¹ H-ЯМР	M/Z [M+H] ⁺	EC ₅₀ α4β7 (нМ)
149		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,26 (dd, J = 8,0, 3,2 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 3H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 3H), 6,89 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 3,41 (ddd, J = 21,8, 14,7, 10,2 Гц, 1H), 1,21 (s, 1H).	550,9	50,3
150		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,24 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,86 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 6,49 (tt, J = 3,1, 1,5 Гц, 1H), 4,78 (ddd, J = 10,2, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 4,22 (p, J = 3,4, 2,9 Гц, 2H), 3,79 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 2H).	573,8	43,6

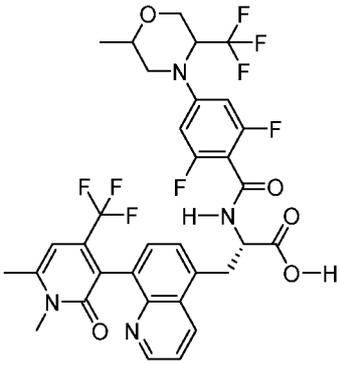
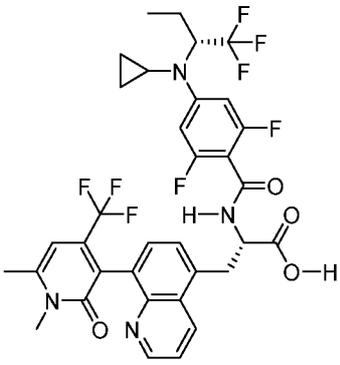
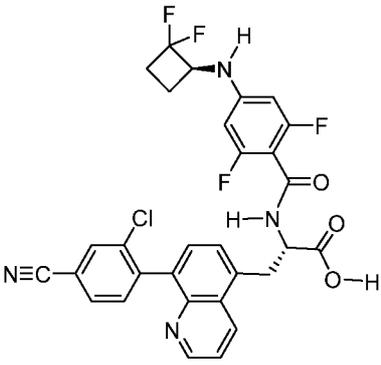
151		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 29,5 Гц, 3H), 6,77 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,98 – 4,84 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 3,23 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (d, J = 2,0 Гц, 3H).</p>	646,2	0,2
152		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,83 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,94 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,47 (dd, J = 6,0, 1,2 Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 1,51 (s, 3H).</p>	578,1	51,7
153		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,25 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 – 7,57 (m, 5H), 7,46 – 7,11 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 17,5, 9,3 Гц, 3H), 4,78 – 4,70 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 14,5, 4,5 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 14,5, 9,9 Гц, 1H).</p>	643,1	0,2
154		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,68 – 7,53 (m, 7H), 1,34 (d, J = 7,1 Гц, 4H).</p>	630,8	44,6

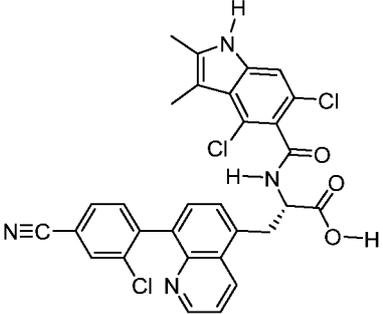
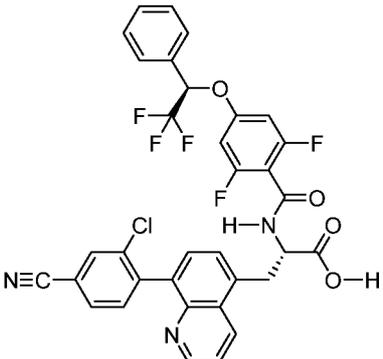
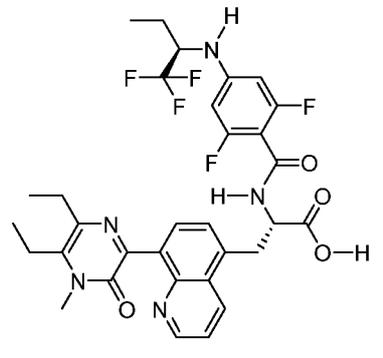
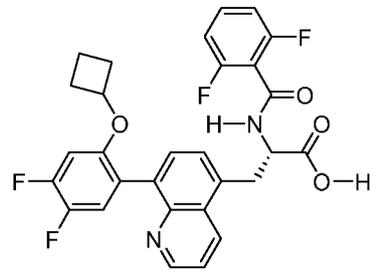
155		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 – 8,74 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 7,4, 5,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 7,3, 4,2 Гц, 1H), 6,92 (dd, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,40 (dd, J = 11,4, 4,1 Гц, 2H), 4,71 – 4,60 (m, 1H), 3,91 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,75 – 3,60 (m, 1H), 3,47 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,44 – 3,30 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,03 (ddd, J = 13,0, 8,8, 4,9 Гц, 1H), 0,68 – 0,56 (m, 1H), 0,54 – 0,41 (m, 2H), 0,30 (dd, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H).</p>	682,6	0,3
156		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 – 8,88 (m, 2H), 8,81 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 – 7,66 (m, 4H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,48 – 6,36 (m, 2H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 14,1, 4,0 Гц, 1H), 3,76 – 3,52 (m, 4H), 3,29 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Гц, 3H).</p>	655,3	0,3
157		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 3H), 7,69 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,3, 6,5, 1,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 15,0, 7,3 Гц, 1H), 6,70 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,42 (dd, J = 14,5, 10,3 Гц, 1H).</p>	532,0	44,0
158		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 8,0, 4,9 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,79 – 8,70 (m, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 4,4 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 11,7, 3,7 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,90 (dt, J = 11,7, 5,8 Гц, 1H), 4,77 – 4,67 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,81 – 3,67 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,61 – 3,37 (m, 3H), 3,24 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,17 (td, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 1,10 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 0,94 (dq, J = 17,4, 7,0, 4,0 Гц, 2H).</p>	725,2	0,3

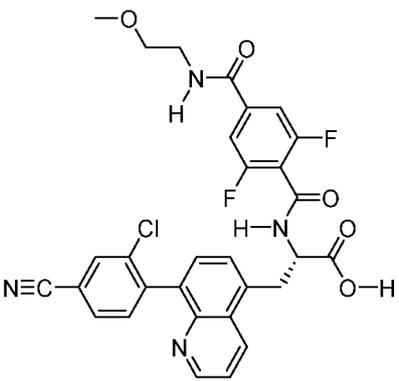
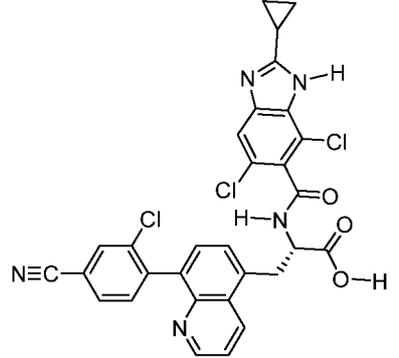
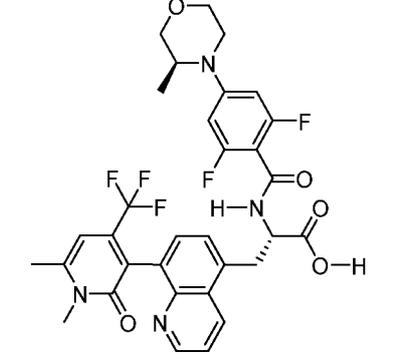
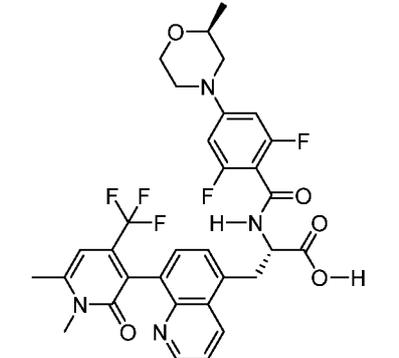
159		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,38 (dt, J = 10,6, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 7,3, 5,2 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 9,0, 3,5 Гц, 1H), 4,70 (tt, J = 7,9, 3,6 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 14,1, 4,4 Гц, 1H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 3,48 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 3,23 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H).</p>	717,0	0,3
160		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 – 8,80 (m, 2H), 8,75 – 8,64 (m, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,91 – 4,69 (m, 2H), 4,13 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,82 – 3,64 (m, 2H), 3,58 – 3,41 (m, 4H), 3,36 – 3,20 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).</p>	711,2	0,3
161		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 – 8,93 (m, 2H), 8,85 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,76 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,96 – 4,85 (m, 1H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 4H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 3,23 (t, 1H), 2,57 (s, 3H).</p>	665,2	0,3
162		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,97 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,68 – 8,60 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (td, J = 15,7, 15,0, 8,2 Гц, 6H), 7,38 – 7,28 (m, 4H), 7,21 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 5,11 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	639,2	53,5

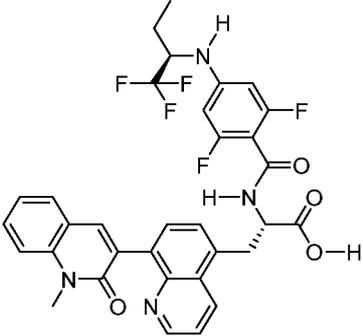
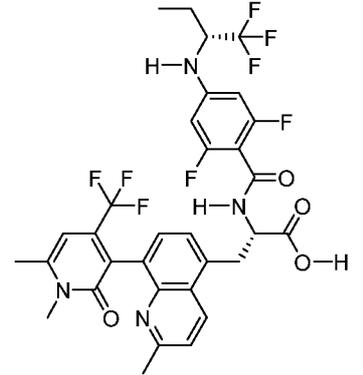
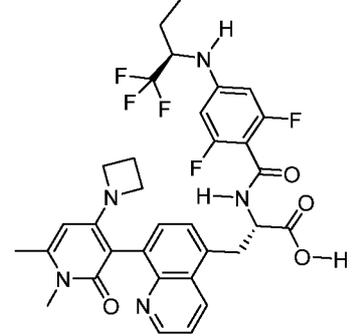
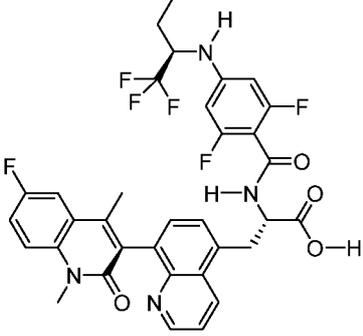
163		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (s, 1H), 8,86 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 7,9, 5,5 Гц, 1H), 8,73 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 (dt, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,4, 3,2 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 9,5, 4,7 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,70 (tt, J = 8,2, 4,1 Гц, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 3,79 – 3,63 (m, 4H), 3,52 – 3,35 (m, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,8, 8,4, 5,5 Гц, 1H), 1,85 – 1,70 (m, 1H), 1,61 – 1,45 (m, 1H), 1,16 – 1,04 (m, 2H), 1,02 – 0,87 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	697,2	0,4
164		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 – 8,79 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,51 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,09 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,53 (dd, J = 13,0, 6,5 Гц, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 2H), 1,95 (dd, J = 15,1, 6,8 Гц, 2H).</p>	629,2	88,6
165		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 – 8,88 (m, 2H), 8,84 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 15,1, 7,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 10,9, 7,3 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 11,7, 2,5 Гц, 2H), 4,95 – 4,84 (m, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,77 – 3,65 (m, 1H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 3,48 – 3,33 (m, 5H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 1,82 (d, J = 10,8 Гц, 3H).</p>	665,2	0,4
166		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 – 9,01 (m, 1H), 8,97 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,98 – 7,82 (m, 1H), 7,76 – 7,63 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,50 – 6,38 (m, 3H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 3,93 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,84 – 3,69 (m, 1H), 3,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 3,55 – 3,41 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,11 – 1,00 (m, 1H), 0,67 – 0,59 (m, 1H), 0,56 – 0,44 (m, 2H), 0,35 – 0,27 (m, 1H).</p>	645,2	0,4

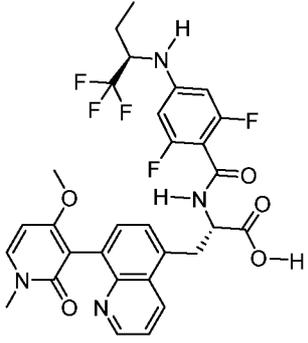
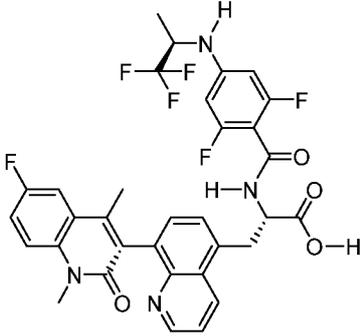
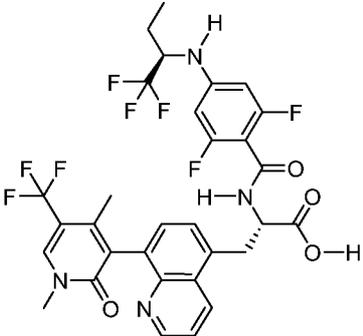
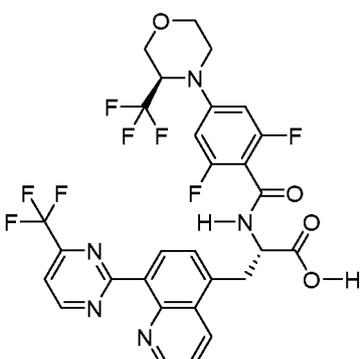
167		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,93 (s, 1H), 8,92 – 8,85 (m, 1H), 8,82 – 8,73 (m, 2H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 16,6, 7,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 9,7, 7,3 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 11,4, 4,7 Гц, 2H), 6,12 (td, J = 54,6, 12,8 Гц, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 3,85 – 3,63 (m, 1H), 3,51 – 3,48 (m, 3H), 3,54 – 3,32 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,61 – 1,44 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	653,2	0,4
168		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,75 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 22,2, 8,5 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 9,4, 2,7 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,75 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,45 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,73 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,97 (s, 5H), 2,74 – 2,59 (m, 1H), 2,39 – 2,21 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	750,9	0,5
169		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,62 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 3H), 7,67 – 7,58 (m, 5H), 7,58 – 7,50 (m, 4H), 4,76 (q, J = 5,3, 4,7 Гц, 1H), 3,43 (s, 2H).</p>	612,2	88,6
170		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 4H), 6,58 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 4,69 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 21,4 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 1,81 (s, 4H), 1,66 (s, 2H), 1,40 (s, 3H).</p>	625,2	93,7

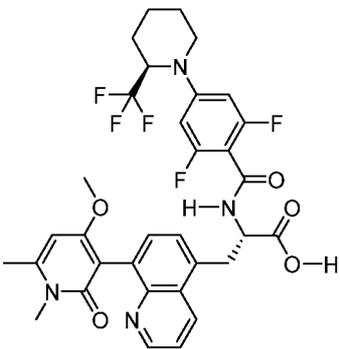
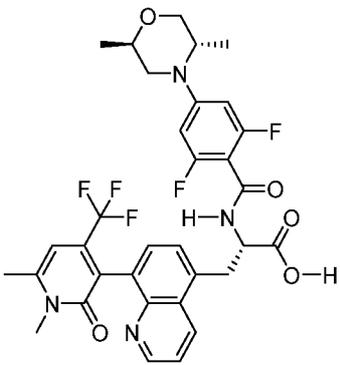
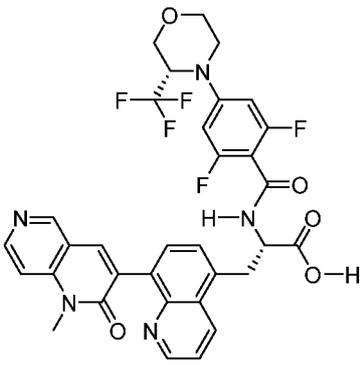
171		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 11,6, 4,1 Гц, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,71 (td, J = 8,9, 4,5 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,74 – 3,57 (m, 1H), 3,57 – 3,34 (m, 5H), 2,82 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,15 (d, J = 6,1 Гц, 3H).</p>	713,0	0,5
172		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,93 (dd, J = 7,9, 3,4 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 7,58 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 12,0, 4,1 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 5,67 (ddd, J = 21,8, 10,0, 4,8 Гц, 1H), 5,25 – 5,10 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,68 (td, J = 8,6, 7,7, 4,1 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,71 (td, J = 14,7, 4,5 Гц, 1H), 3,54 – 3,31 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,91 (ddd, J = 14,2, 10,2, 7,1 Гц, 1H), 1,78 (ddd, J = 14,1, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 0,86 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	711,0	0,5
173		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,80 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,49 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,23 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,46 – 4,30 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 2,21 (dt, J = 15,3, 8,8 Гц, 1H), 1,68 – 1,49 (m, 1H).</p>	598,0	81,5

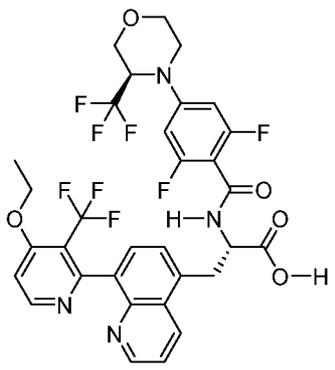
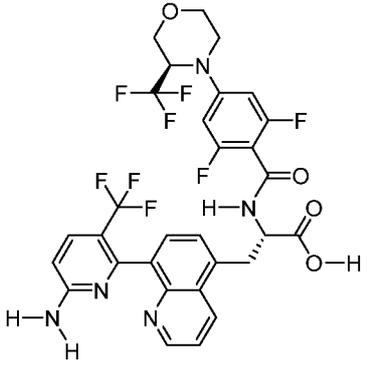
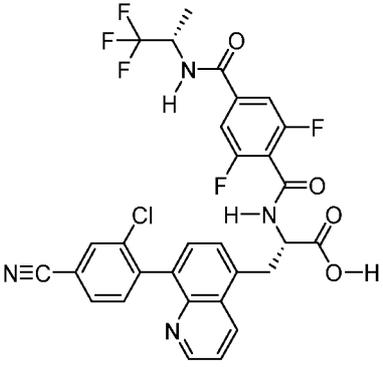
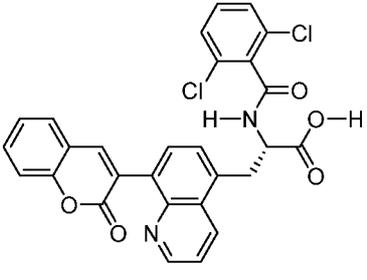
174		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,27 (d, J = 11,2 Гц, 6H).</p>	591,0	97,8
175		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,62 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 6H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 6,93 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 6,45 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 3,81 – 3,67 (m, 1H), 3,44 – 3,29 (m, 1H).</p>	666,1	97,1
176		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,91 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,79 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,78 – 4,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 14,5, 4,6 Гц, 1H), 3,55 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 3,45 (dd, J = 14,5, 9,7 Гц, 1H), 2,81 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 2,66 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 1,76 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 1,62 – 1,43 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,4 Гц, 3H), 1,22 – 1,08 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	646,3	0,9
177		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,26 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,03 (dd, J = 12,9, 7,1 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,61 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,57 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H).</p>	539,0	28,0

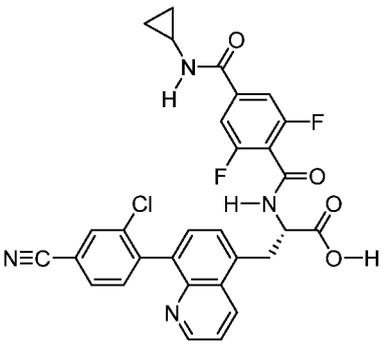
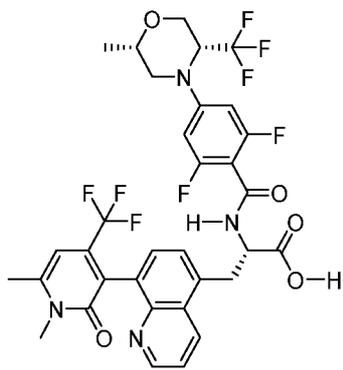
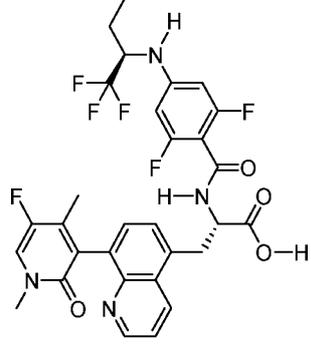
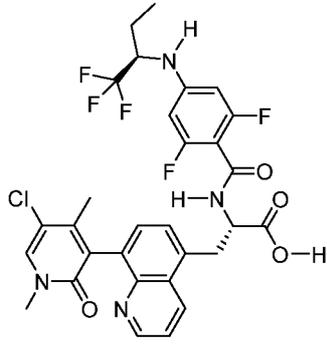
178		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 8,1, 6,2 Гц, 3H), 4,79 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,31 (s, 1H).</p>	593,6	37,1
179		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 - 7,58 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 14,3, 4,1 Гц, 1H), 3,39 (t, J = 12,7 Гц, 1H), 2,14 (ddd, J = 12,9, 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,19 - 0,98 (m, 3H).</p>	604,1	37,7
180		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 - 8,81 (m, 2H), 8,74 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 6,60 - 6,48 (m, 3H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,79 - 3,57 (m, 4H), 3,54 - 3,38 (m, 5H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 2,98 (td, J = 12,4, 3,9 Гц, 1H), 1,04 (d, J = 6,6 Гц, 3H).</p>	645,7	0,9
181		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (s, 1H), 8,94 - 8,85 (m, 1H), 8,81 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 6,63 (dd, J = 11,8, 4,5 Гц, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,69 (ddd, J = 12,8, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,72 (d, J = 11,8 Гц, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,49 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,53 (d, J = 4,1 Гц, 3H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,2 Гц, 3H).</p>	645,1	0,7

182		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,93 – 8,86 (m, 1H), 8,83 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,83 – 7,55 (m, 6H), 7,31 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,72 – 4,57 (m, 1H), 4,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,44 (dd, J = 14,5, 9,9 Гц, 1H), 1,75 (ddd, J = 10,6, 7,4, 3,6 Гц, 1H), 1,51 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,1 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	639,2	0,9
183		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,78 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,81 – 6,67 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,44 (dd, J = 11,4, 5,9 Гц, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,67 (t, J = 16,9 Гц, 1H), 3,50 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,47 – 3,28 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,87 – 1,65 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 17,9, 7,3 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	685,2	0,9
184		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 9,06 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,74 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 8,10 – 7,93 (m, 1H), 7,84 – 7,59 (m, 2H), 6,77 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 6,42 (dd, J = 16,1, 11,9 Гц, 2H), 5,75 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,81 – 4,68 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,46 – 3,30 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,39 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 1,81 (ddt, J = 28,3, 13,5, 6,1 Гц, 3H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 0,92 (td, J = 7,4, 2,8 Гц, 3H).</p>	658,3	0,9
185		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 – 8,65 (m, 3H), 7,75 – 7,49 (m, 6H), 6,76 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 4,70 (dd, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 2,4 Гц, 4H), 3,50 (dd, J = 14,5, 9,6 Гц, 1H), 2,04 (d, J = 8,8 Гц, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,8, 7,3, 3,3 Гц, 1H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	671,2	1,0

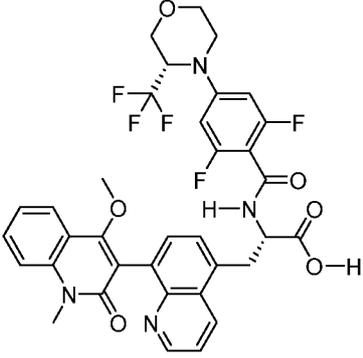
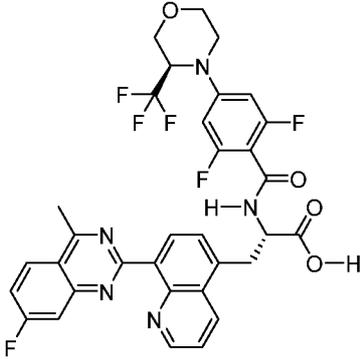
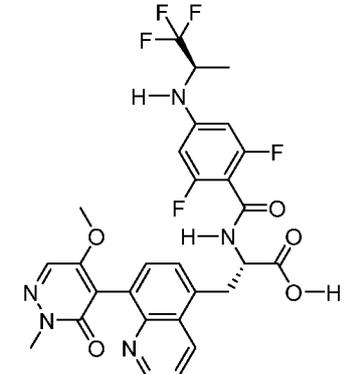
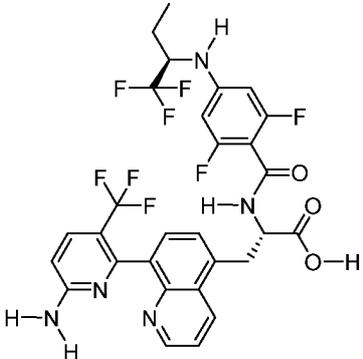
186		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (m, J = 25,3 Гц, 2H), 8,85 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 6,79 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,51 - 6,39 (m, 3H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,67 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 4H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	619,2	1,0
187		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,81 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,79 - 7,45 (m, 6H), 6,84 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 4,70 (dt, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 3,68 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,64 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 3,50 (dd, J = 14,5, 9,7 Гц, 1H), 2,04 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 1,26 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	657,2	1,1
188		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,92 (s, 1H), 8,87 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,77 (q, J = 10,9, 9,3 Гц, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,76 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 9,3, 6,7 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 11,4, 3,9 Гц, 2H), 4,71 (dt, J = 13,6, 9,5 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 3,74 (ddd, J = 51,1, 14,5, 4,5 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,36 (dd, J = 14,4, 10,5 Гц, 1H), 1,83 (d, J = 9,6 Гц, 3H), 1,77 (td, J = 7,4, 4,2 Гц, 1H), 1,53 (ч, J = 7,4 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	671,3	1,2
189		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,97 - 4,83 (m, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 14,4, 4,5 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 1H), 3,41 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,54 (s, 1H).</p>	656,2	15,1

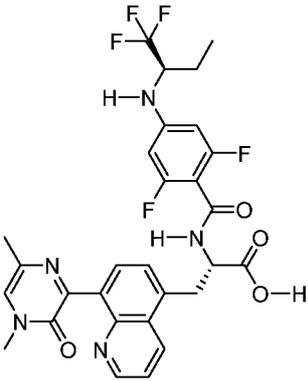
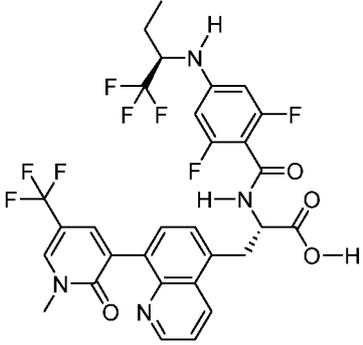
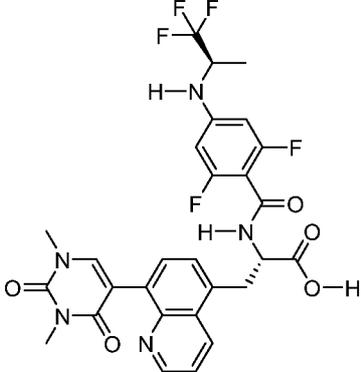
<p>190</p> 	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,20 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 – 7,70 (m, 2H), 6,74 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,00 – 4,88 (m, 1H), 4,78 – 4,69 (m, 1H), 3,79 (t, J = 12,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,02 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 2H), 1,67 – 1,42 (m, 3H).</p>	<p>659,7</p>	<p>1,2</p>
<p>191</p> 	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,18-12,57 (s, 1H), 8,91 (dd, J = 7,9, 3,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,58 (m, J = 18,1, 10,7 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 11,2, 3,9 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,71 (t, J = 12,9 Гц, 1H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,49 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,27 (dd, J = 12,6, 3,6 Гц, 1H), 2,96 (dd, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,3 Гц, 3H).</p>	<p>659,4</p>	<p>1,3</p>
<p>192</p> 	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,16 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 2H), 6,77 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,96 – 4,84 (m, 1H), 4,70 (dt, J = 8,4, 5,3 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,6-3,55 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 15,3, 10,7 Гц, 2H), 3,24 (t, J = 12,2 Гц, 1H).</p>	<p>668,2</p>	<p>1,4</p>

193		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,01 – 8,91 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,64 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 6,82 – 6,70 (m, 2H), 4,91 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,72 (dd, J = 22,6, 8,8 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,73 (q, J = 14,1, 12,5 Гц, 2H), 3,61 – 3,35 (m, 3H), 3,24 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 1,42 (t, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	699,3	1,4
194		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,86 (dd, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,73 – 7,54 (m, 3H), 6,74 (d, J = 11,7 Гц, 3H), 4,90 (dt, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 4,75 – 4,56 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,80 – 3,63 (m, 2H), 3,62 – 3,46 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 12,9, 7,8 Гц, 2H), 3,21 (t, J = 12,3 Гц, 1H).</p>	670,2	1,4
195		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 5H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,34 (d, J = 7,1 Гц, 3H).</p>	631,2	62,3
196		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (dd, J = 15,0, 8,3 Гц, 1H), 8,93 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,77 – 7,65 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 4H), 4,87 (td, J = 9,2, 4,7 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 14,4, 4,7 Гц, 1H), 3,46 (dd, J = 14,5, 10,0 Гц, 1H).</p>	533,1	63,1

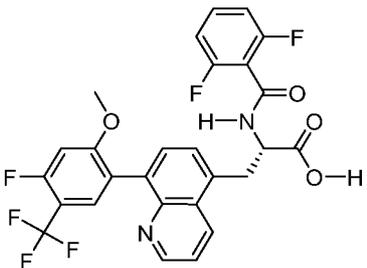
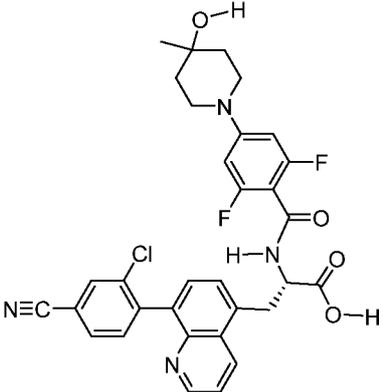
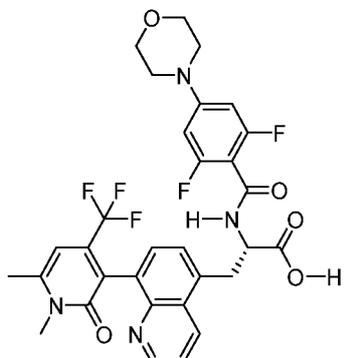
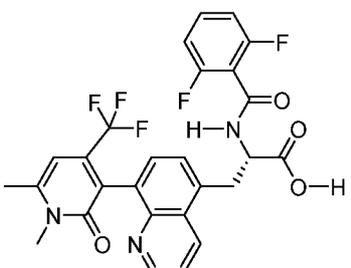
197		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,61 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 2,83 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 0,68 (dd, J = 7,0, 4,7 Гц, 2H), 0,61 - 0,48 (m, 2H).</p>	575,0	63,4
198		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J = 15,7, 8,0, 4,0 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 11,6, 4,3 Гц, 3H), 6,54 (s, 1H), 4,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,82 - 3,57 (m, 4H), 3,53 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 2,1 Гц, 4H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,82 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 2,54 (d, J = 3,7 Гц, 4H), 1,18 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 1,15 (d, J = 6,1 Гц, 4H).</p>	713,3	1,4
199		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,16-12,62 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,79 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 - 7,45 (m, 4H), 6,76 (dd, J = 9,4, 5,7 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 11,4, 4,5 Гц, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 51,5, 14,6 Гц, 1H), 3,42 (m, J = 2,2 Гц, 4H), 1,75 (d, J = 9,1 Гц, 4H), 1,60 - 1,43 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	621,3	1,5
200		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 - 8,84 (m, 2H), 8,79 (t, J = 8,1, 6,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 12,8, 7,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 9,5, 5,0 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 11,4, 2,8 Гц, 2H), 4,72 (ddt, J = 15,3, 10,4, 4,6 Гц, 1H), 4,30 (q, J = 8,8 Гц, 1H), 3,83 (dd, J = 14,3, 4,3 Гц, 1H), 3,56 - 3,33 (m, 4H), 1,83 (d, J = 10,6 Гц, 3H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	637,2	1,5

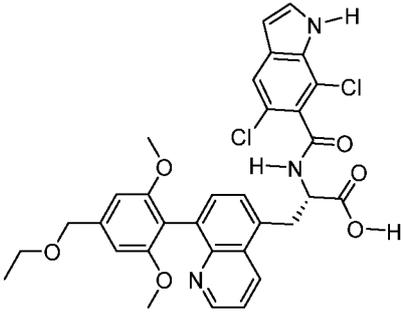
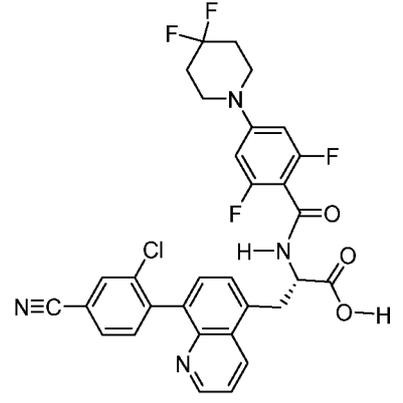
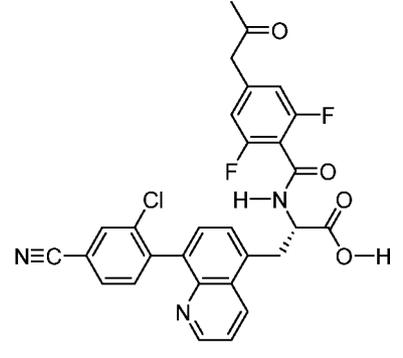
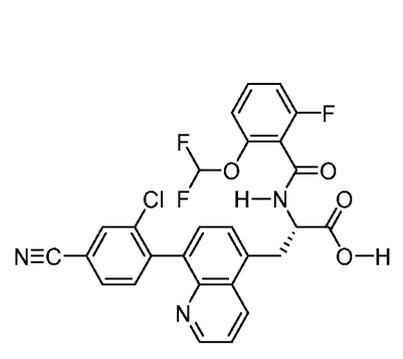
201		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (s, 3H), 6,77 (d, J = 10,2 Гц, 3H), 6,44 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,41 – 4,24 (m, 1H), 3,73 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,67 – 3,52 (m, 6H), 3,52 – 3,25 (m, 1H), 1,76 (dd, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 1,62 – 1,40 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	676,2	1,5
202		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8,99 – 8,92 (m, 1H), 8,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,86 (ddd, J = 17,7, 8,7, 5,0 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 15,8, 7,4 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 9,0, 7,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 6,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,99 – 4,86 (m, 1H), 4,81 – 4,68 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 14,3, 4,3 Гц, 1H), 3,73 (dd, J = 14,6, 4,7 Гц, 1H), 3,65 – 3,49 (m, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 4H), 3,01 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,67 – 1,42 (m, 3H).</p>	643,7	1,5
203		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 9,28 (dd, J = 8,2, 2,8 Гц, 1H), 8,93 (dd, J = 4,5, 2,4 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,75 (ddt, J = 6,9, 4,7, 1,5 Гц, 4H), 7,70 – 7,50 (m, 4H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 4,85 – 4,72 (m, 3H), 3,46 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 3,22 (d, J = 2,7 Гц, 3H), 1,92 (d, J = 9,6 Гц, 3H).</p>	662,8	1,6
204		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,19-12,63 (s, 1H), 8,89 – 8,76 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 6,57 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,71 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 3,68 (m, J = 4,4 Гц, 3H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 3,49 (d, J = 1,8 Гц, 3H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 2,58 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Гц, 3H).</p>	658,9	1,7

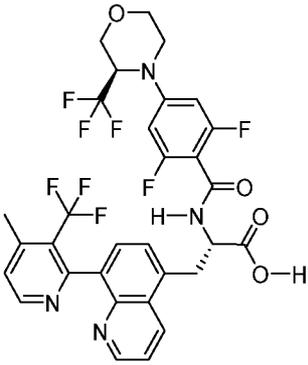
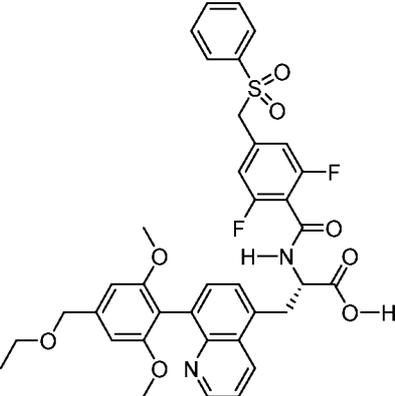
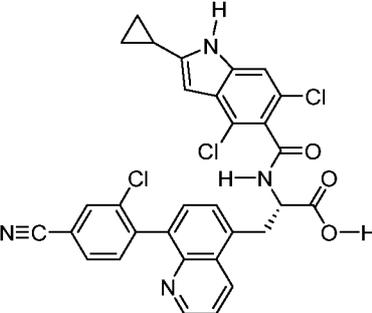
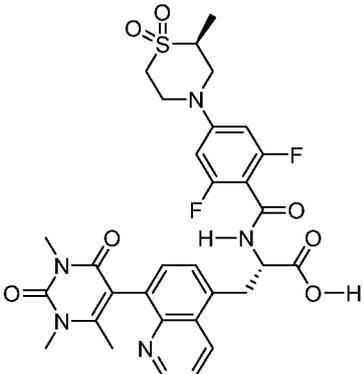
205		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,01 – 8,88 (m, 3H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 – 7,69 (m, 4H), 7,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 11,6, 8,0 Гц, 2H), 4,97 – 4,70 (m, 2H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,73 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 3,64 (d, 3H), 3,56 (t, J = 13,5, 7,5 Гц, 1H), 3,42 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (t, J = 13,4 Гц, 1H).</p>	697,3	1,7
206		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,41 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,56 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 8,27 – 8,07 (m, 2H), 7,98 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,80 (td, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,94 – 4,78 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (dt, J = 13,7, 7,1 Гц, 2H), 3,72 (d, J = 14,8 Гц, 2H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,39 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,21 (t, J = 15,5 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H).</p>	670,2	1,7
207		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,88 – 8,80 (m, 2H), 8,71 – 8,62 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69 – 7,49 (m, 3H), 6,86 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	606,2	1,7
208		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,82 (dd, J = 12,6, 6,1 Гц, 2H), 8,63 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,68 – 7,50 (m, 3H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,65 (td, J = 9,1, 4,5 Гц, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,71 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,45 – 3,32 (m, 1H), 1,89 – 1,61 (m, 1H), 1,66 – 1,34 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	642,1	1,8

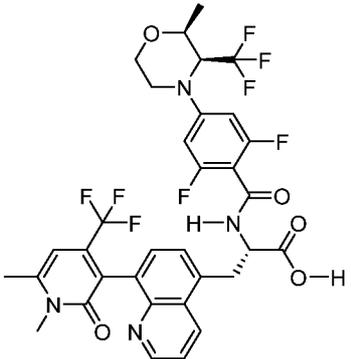
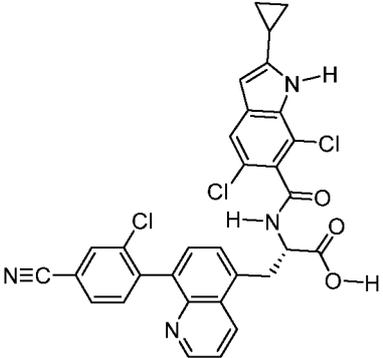
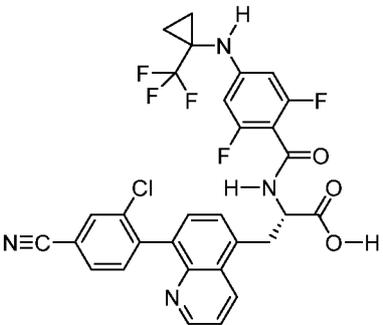
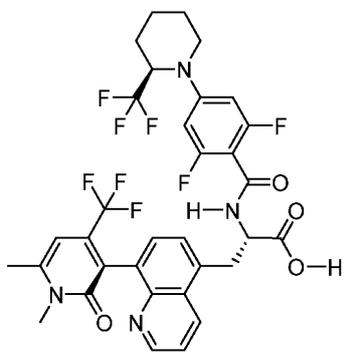
209		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 20,1, 8,3 Гц, 2H), 7,79 – 7,67 (m, 2H), 7,62 (t, J = 3,7 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,29 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 14,4, 4,6 Гц, 1H), 3,45 (s, 4H), 2,23 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,9, 7,3, 3,2 Гц, 1H), 1,51 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,2 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	604,2	1,9
210		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (dd, J = 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,80 (t, J = 9,0 Гц, 2H), 8,51 (dt, J = 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,65 (ddd, J = 9,9, 8,0, 4,5 Гц, 1H), 4,28 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 14,4, 4,5 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 14,5, 9,9 Гц, 1H), 1,75 (dt, J = 14,8, 7,4, 3,7 Гц, 1H), 1,51 (ddt, J = 17,7, 14,5, 7,3 Гц, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	656,7	1,9
211		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (dd, J = 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,85 – 8,79 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,66 (ddd, J = 9,6, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 4,51 (dq, J = 14,7, 7,1 Гц, 1H), 3,73 (dd, J = 14,4, 4,5 Гц, 1H), 3,47 – 3,38 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	606,2	1,9

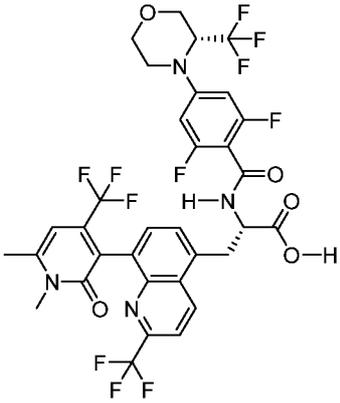
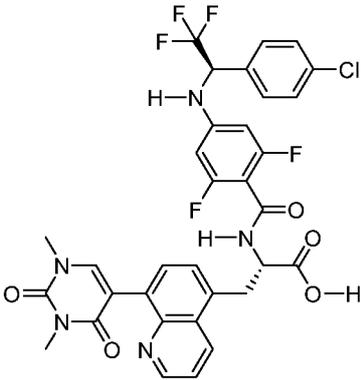
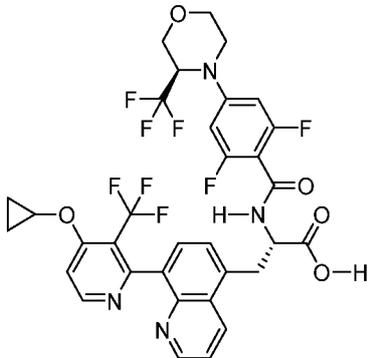
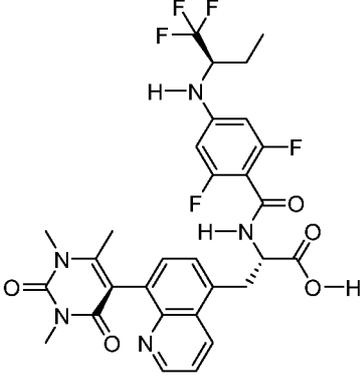
212		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,93 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,76 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 3,2 Гц, 2H), 6,74 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,91 (dd, J = 8,8, 3,6 Гц, 1H), 4,77 (ddd, J = 10,4, 8,3, 4,3 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,84 (dd, J = 14,1, 4,2 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,59 – 3,35 (m, 3H), 3,23 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).</p>	644,4	1,9
213		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,89 – 8,78 (m, 2H), 8,66 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,68 (dd, J = 6,0, 4,1 Гц, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,19 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,11 (s, 2H), 1,16 (s, 6H).</p>	605,9	28,6
214		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,98 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 4H), 7,25 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,12 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 4,83 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 4,68 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,55 (ч, J = 6,5 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,44 (qd, J = 7,0, 4,9 Гц, 1H).</p>	563,8	28,6

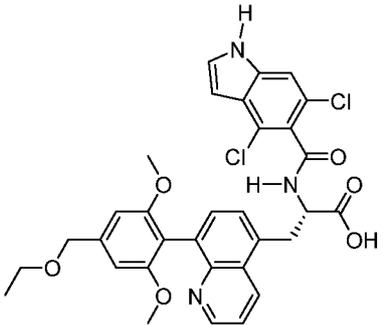
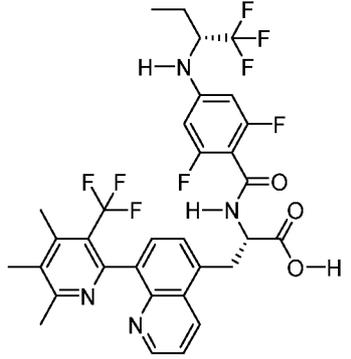
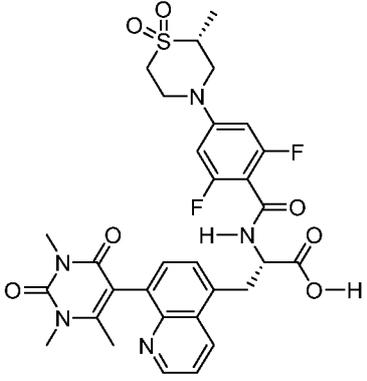
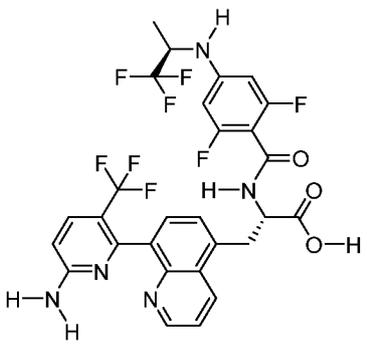
215		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 3H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,74 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 14,6, 10,0 Гц, 1H).</p>	548,6	29,0
216		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,83 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 7,9, 0,4 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 4,71 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,44 (d, J = 13,2 Гц, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 2H), 1,43 (d, J = 11,2 Гц, 4H), 1,10 (s, 3H).</p>	605,6	31,0
217		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,88 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,5, 3,2 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 11,6, 4,3 Гц, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,71 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 5H), 3,55 - 3,34 (m, 4H), 3,20 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,53 (s, 3H).</p>	631,2	2,0
218		<p>1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,48 - 8,74 (m, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 6,91 (dt, J = 19,9, 8,1 Гц, 2H), 6,56 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 5,04 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 14,3, 6,2 Гц, 1H), 3,59 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 2,55 (d, J = 7,6 Гц, 3H).</p>	546,0	2,1

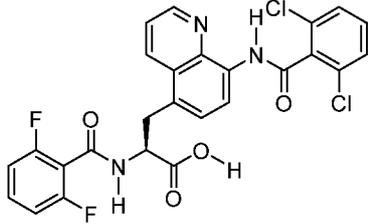
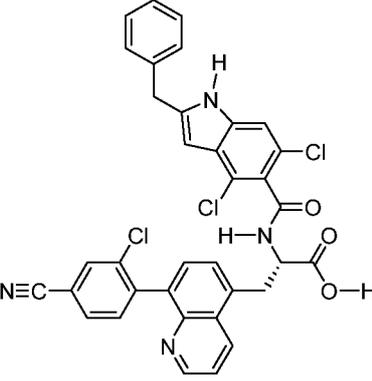
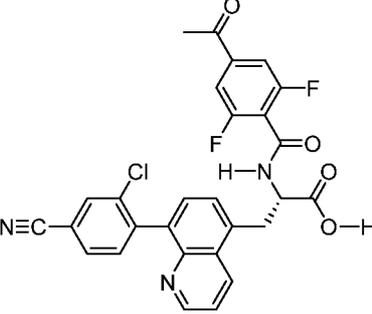
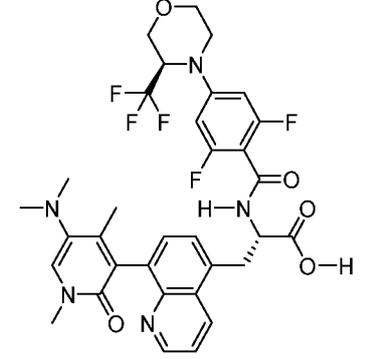
219		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65 (s, 1H), 9,12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,72 (d, J = 23,5 Гц, 3H), 7,67 – 7,43 (m, 2H), 6,77 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 6,50 (dd, J = 3,1, 1,9 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,79 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,67 – 3,51 (m, 8H), 3,43 (t, J = 12,8 Гц, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	621,9	2,1
220		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,45 (t, J = 5,8 Гц, 5H), 1,95 (tt, J = 13,7, 5,7 Гц, 5H).</p>	611,5	45,2
221		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,04 (s, 1H), 9,24 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,63 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 13,6 Гц, 3H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).</p>	548,1	48,2
222		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,21 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,9, 0,4 Гц, 1H), 7,48 (td, J = 8,4, 6,5 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,41 (s, 1H).</p>	540,1	48,3

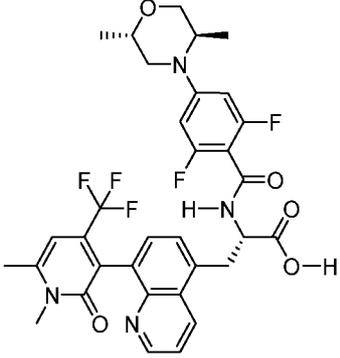
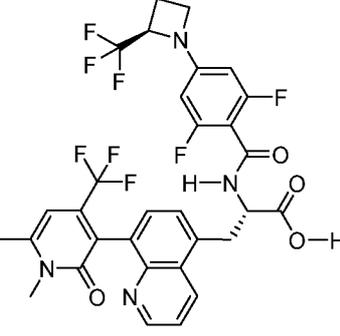
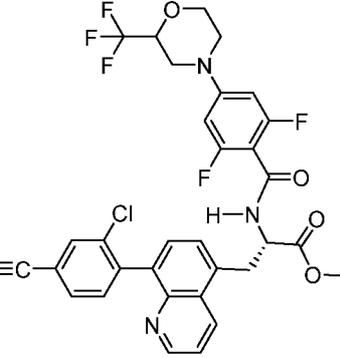
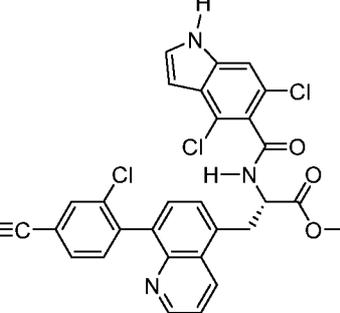
223		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,97 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 8,83 – 8,76 (m, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,65 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 4H), 6,76 (dd, J = 11,6, 7,8 Гц, 2H), 4,91 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,6, 3,7 Гц, 1H), 3,75 (t, J = 14,8 Гц, 2H), 3,62 – 3,35 (m, 3H), 3,23 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,59 (q, J = 2,3 Гц, 3H).</p>	669,6	2,2
224		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,08 (s, 1H), 9,31 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 7,93 – 7,70 (m, 5H), 7,62 (dd, J = 8,7, 6,9 Гц, 3H), 6,89 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,85 – 4,70 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,84 – 3,67 (m, 1H), 3,58 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 14,7, 10,1 Гц, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	705,4	2,2
225		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,74 – 8,61 (m, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 – 7,45 (m, 4H), 7,20 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,74 (dd, J = 14,3, 4,1 Гц, 1H), 3,49 – 3,31 (m, 1H), 2,01 (td, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 1,05 – 0,91 (m, 2H), 0,79 (ddd, J = 6,4, 5,3, 3,9 Гц, 2H).</p>	605,2	53,7
226		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,93 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 – 7,51 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 11,6, 4,2 Гц, 2H), 4,70 (q, J = 12,2, 9,9 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,87 – 3,62 (m, 1H), 3,57 – 3,30 (m, 5H), 3,30 – 3,14 (m, 5H), 3,14 – 2,94 (m, 2H), 1,92 (d, J = 9,6 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	656,2	1,1

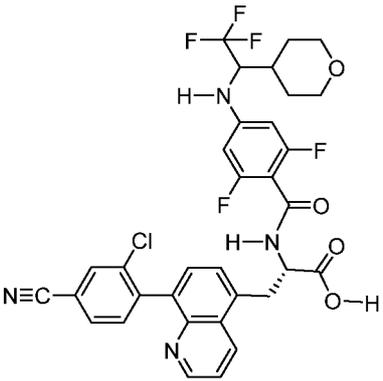
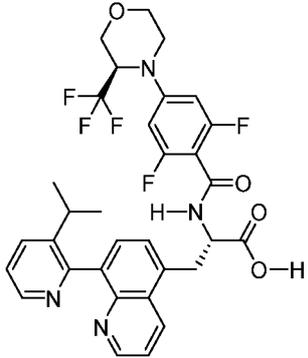
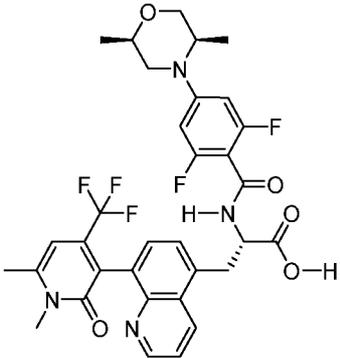
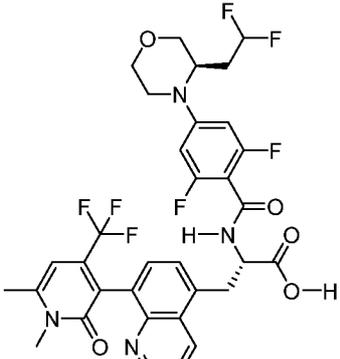
227		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,86 – 8,77 (m, 1H), 8,62 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,83 – 6,70 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,86 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 3,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,68 (dd, J = 14,7, 4,3 Гц, 1H), 3,61 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 3,48 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,43 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,08 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,52 (s, 5H), 2,46 (s, 1H), 1,36 – 1,17 (m, 3H).</p>	712,7	1,1
228		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 9,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,50 (m, 4H), 7,36 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 6,05 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,75 (dd, J = 14,4, 4,1 Гц, 1H), 3,52 – 3,31 (m, 1H), 2,12 – 1,98 (m, 1H), 1,07 – 0,89 (m, 2H), 0,89 – 0,70 (m, 2H).</p>	604,9	57,8
229		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 – 8,77 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,57 (dd, J = 7,9, 0,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,29 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 1,46 – 1,30 (m, 2H), 1,03 (s, 2H).</p>	615,2	60,5
230		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (d, 1H), 8,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,99 – 4,83 (m, 1H), 4,46 – 4,31 (m, 1H), 3,72 – 3,56 (m, 2H), 3,52 – 3,39 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 1,95 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 1,87 – 1,67 (m, 2H), 1,66 – 1,44 (m, 3H).</p>	697,3	2,2

231		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 8,8, 6,1 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 10,6, 7,3 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 11,5, 3,9 Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,91 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,85 – 3,64 (m, 2H), 3,63 – 3,37 (m, 6H), 3,23 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H).</p>	767,2	0,9
232		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 12,4, 5,9 Гц, 2H), 7,62 – 7,47 (m, 7H), 6,52 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 5,79 – 5,70 (m, 1H), 4,60 (td, J = 9,2, 4,4 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).</p>	702,1	0,9
233		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,92 (br s, 1H), 8,95 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 15,1 Гц, 2H), 8,63 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (s, 3H), 6,76 (t, J = 10,6 Гц, 2H), 4,91 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,73 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,61 – 3,35 (m, 3H), 3,23 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 0,96 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 0,81 (q, J = 10,9, 9,6 Гц, 2H).</p>	711,2	2,2
234		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 – 7,52 (m, 2H), 6,76 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,68 (td, J = 9,0, 8,5, 4,6 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,66 (dd, J = 14,3, 4,8 Гц, 1H), 3,54 – 3,39 (m, 4H), 3,22 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,92 (d, J = 10,3 Гц, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,8, 7,2, 3,2 Гц, 1H), 1,50 (ddd, J = 13,8, 10,4, 7,2 Гц, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	634,2	2,3

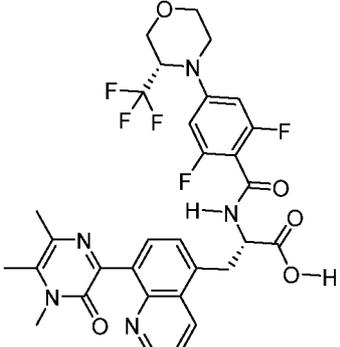
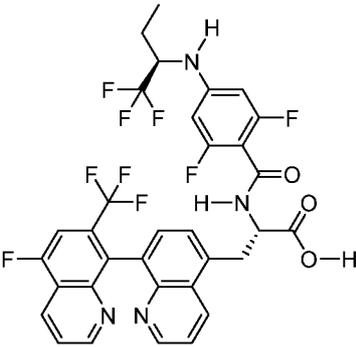
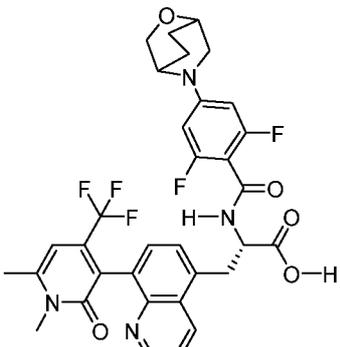
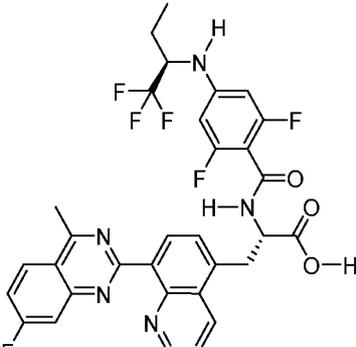
235		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (s, 1H), 9,06 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,50 (dd, J = 3,2, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 6,44 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,76 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 3,67 – 3,49 (m, 8H), 3,41 (t, J = 12,7 Гц, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	622,4	2,3
236		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,93 – 8,73 (m, 2H), 8,62 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 11,1, 5,2 Гц, 3H), 6,76 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 11,6, 7,8 Гц, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,80 – 3,59 (m, 1H), 3,54 – 3,32 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	669,2	2,6
237		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,94 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 – 7,52 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 11,7, 4,2 Гц, 2H), 4,72 (td, J = 14,3, 12,8, 6,6 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,76 (ddd, J = 51,1, 14,4, 4,4 Гц, 1H), 3,55 – 3,29 (m, 6H), 3,27 – 3,14 (m, 5H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 1,93 (d, J = 10,5 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	656,2	2,6
238		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,91 – 8,73 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 6,84 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,41 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 4,65 (td, J = 9,0, 8,2, 4,5 Гц, 1H), 4,49 (dt, J = 14,8, 7,4 Гц, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,45 – 3,33 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	628,1	2,8

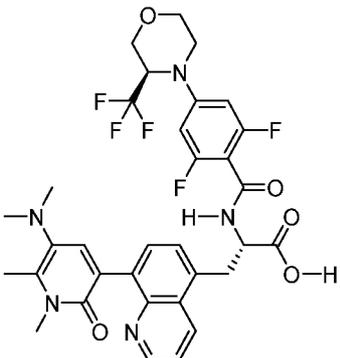
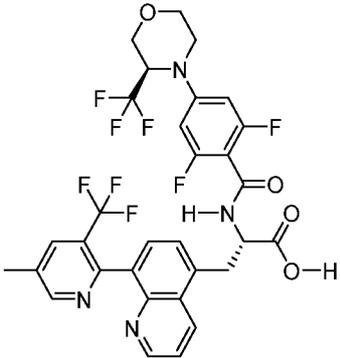
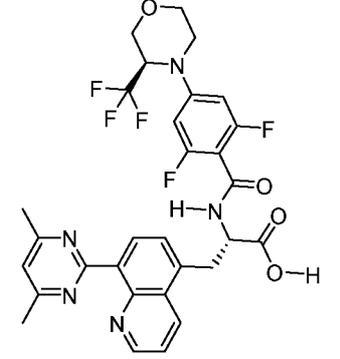
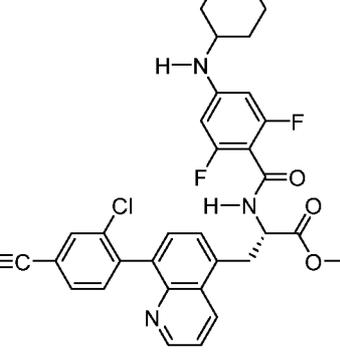
239		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,72 (s, 1H), 9,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,91 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,71 – 8,55 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,60 – 7,41 (m, 5H), 7,12 (dd, J = 8,4, 7,6 Гц, 2H), 4,68 (ddd, J = 9,6, 8,1, 4,6 Гц, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 14,4, 9,7 Гц, 1H).</p>	544,1	77,9
240		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,51 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 9,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,66 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 – 7,48 (m, 4H), 7,37 – 7,15 (m, 6H), 6,17 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 14,5, 4,2 Гц, 1H), 3,40 (dd, J = 14,4, 10,6 Гц, 1H).</p>	655,2	79,2
241		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,41 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 – 7,42 (m, 5H), 4,98 – 4,59 (m, 1H), 2,58 (s, 3H),</p>	534,2	80,1
242		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,95 (dd, J = 8,1, 4,0 Гц, 1H), 8,92 – 8,83 (m, 2H), 7,77 (ddd, J = 16,0, 8,5, 4,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 13,4, 7,4 Гц, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 6,74 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,74 (ddq, J = 13,1, 8,7, 4,5 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,83 (dd, J = 14,6, 4,3 Гц, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,45 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,23 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,68 (d, J = 11,0 Гц, 6H), 1,80 (d, J = 10,7 Гц, 3H).</p>	674,3	2,8

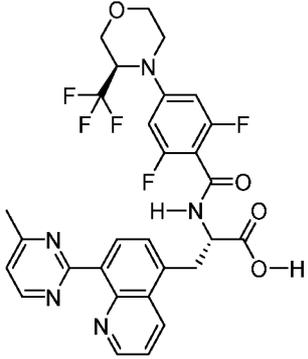
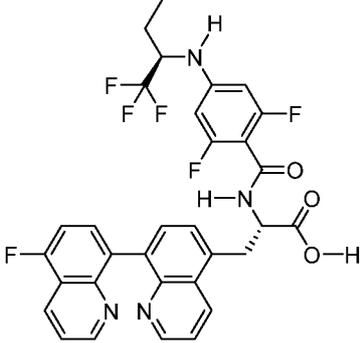
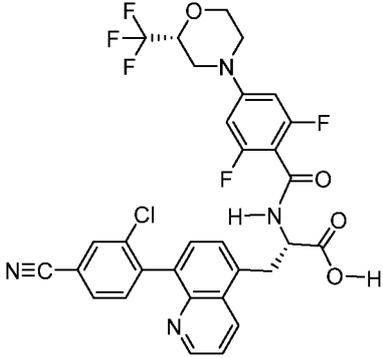
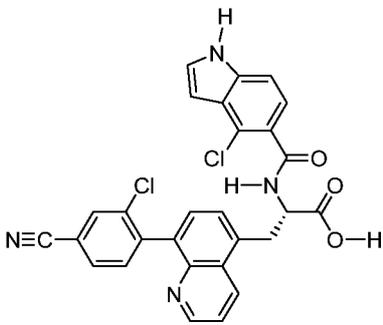
243		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,29-12,42 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 7,9, 2,7 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 11,3, 4,3 Гц, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,70 (q, J = 7,8, 6,1 Гц, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,78 – 3,64 (m, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 3,49 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,27 (dd, J = 12,5, 3,6 Гц, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,3 Гц, 3H).</p>	659,4	2,9
244		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (dd, J = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,71 – 8,63 (m, 1H), 7,64 (dt, J = 9,1, 5,1 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,3, 5,0 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 9,8, 4,1 Гц, 2H), 4,92 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,71 (td, J = 8,6, 8,1, 4,1 Гц, 1H), 4,08 (td, J = 8,3, 5,1 Гц, 1H), 3,81 – 3,64 (m, 2H), 3,49 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (ddd, J = 14,6, 11,9, 6,6 Гц, 1H).</p>	669,3	2,9
245		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,66 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,78 – 4,64 (m, 1H), 4,29 (ddd, J = 10,1, 6,8, 3,1 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 10,7, 3,3 Гц, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,62 (m, 3H), 3,42 (s, 1H), 2,92 – 2,73 (m, 2H).</p>	645,8	33,6
246		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (s, 1H), 9,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,45 (m, 4H), 7,41 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,75 (dd, J = 14,4, 4,3 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 14,5, 10,4 Гц, 1H).</p>	563,2	34,3

247		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,37 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 3,84 (td, J = 12,2, 4,0 Гц, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,26 (qd, J = 9,3, 8,0, 4,2 Гц, 2H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,55 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 1,49 – 1,33 (m, 2H).</p>	674,4	35,2
248		<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,88 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,75 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 6,73 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,91 (dd, J = 8,7, 3,6 Гц, 1H), 4,78 (ddd, J = 10,4, 8,3, 4,4 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,6, 3,8 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 14,3, 4,4 Гц, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 2H), 3,23 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,59 (p, J = 6,9 Гц, 1H), 1,08 (dd, J = 6,9, 4,2 Гц, 6H).</p>	629,5	3,0
249		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,12-12,65 (s, 1H), 8,89 – 8,76 (m, 2H), 8,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 3,93 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 3,75 – 3,63 (m, 3H), 3,55 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 2,58 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,02 (d, J = 6,6 Гц, 3H).</p>	659,4	3,0
250		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (dd, J = 8,0, 3,1 Гц, 1H), 8,82 (dd, J = 4,5, 1,5 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (dt, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 1H), 6,62 – 6,52 (m, 3H), 6,17 (tt, J = 56,2, 4,6 Гц, 1H), 4,69 (td, J = 8,6, 7,8, 4,0 Гц, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,89 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,71 (td, J = 14,1, 4,4 Гц, 1H), 3,61 (d, J = 11,5 Гц, 1H),</p>	695,2	3,1

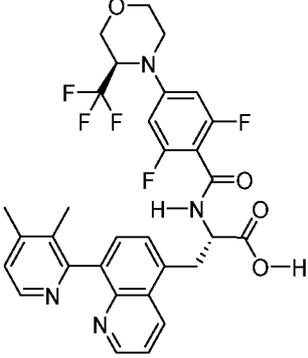
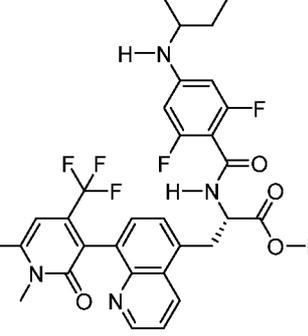
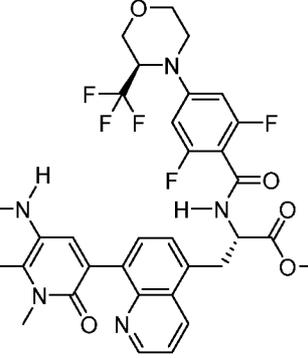
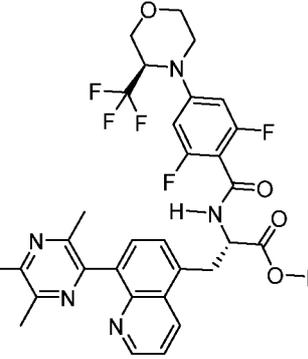
		3,55 – 3,35 (m, 5H), 3,05 (td, J = 12,5, 3,8 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,45 – 2,26 (m, 1H), 1,84 (td, J = 18,7, 14,2 Гц, 1H).		
251		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ</p> <p>8,96 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 2H), 4,90 (q, J = 10,1 Гц, 1H), 4,77 – 4,67 (m, 2H), 4,16 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,49 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,74 (d, J = 11,0 Гц, 3H).</p>	658,2	3,1
252		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ</p> <p>8,85 – 8,77 (m, 2H), 8,71 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,65 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 4H), 6,77 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 11,7, 5,7 Гц, 2H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,40 – 4,22 (m, 1H), 3,83 – 3,64 (m, 1H), 3,53 – 3,33 (m, 1H), 2,59 (q, J = 2,3 Гц, 3H), 1,86 – 1,69 (m, 1H), 1,62 – 1,43 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	641,8	3,1
253		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ</p> <p>8,80 (dd, J = 12,3, 5,4 Гц, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,74 – 7,51 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 9,5, 5,2 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,44 (dd, J = 11,4, 3,8 Гц, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,75 – 3,62 (m, 1H), 3,48 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 3,46 – 3,31 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,8, 10,4, 7,0 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	671,2	3,2
254		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ</p> <p>8,89 (dd, J = 7,8, 4,3 Гц, 1H), 8,85 – 8,78 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,60 (ddd, J = 17,6, 8,0, 4,3 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 7,3, 3,7 Гц, 1H), 6,66 – 6,49 (m, 3H), 4,69 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,89 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,85 – 3,59 (m, 3H), 3,57 – 3,38 (m, 5H), 3,08 (td, J = 12,6, 3,8 Гц, 1H), 2,77 (ddd, J = 15,4, 11,7, 8,2 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,42 – 2,20 (m, 1H).</p>	713,2	3,2

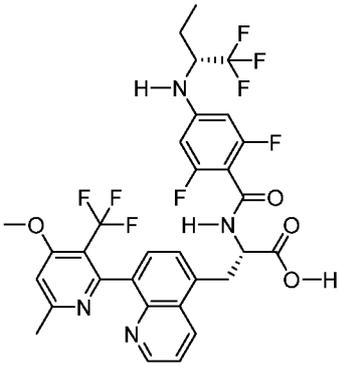
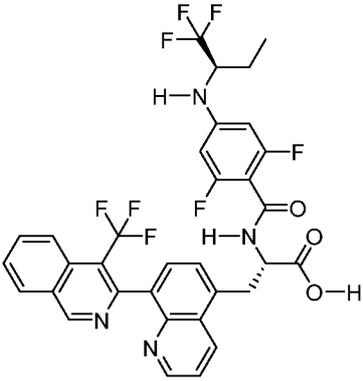
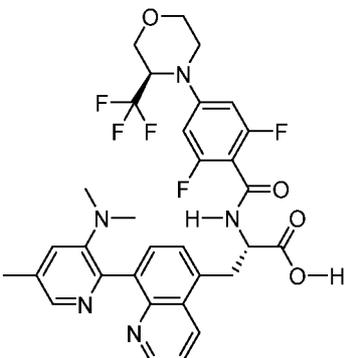
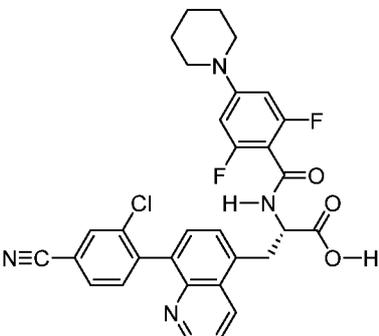
255		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 - 8,89 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 7,78 (d, J = 25,5 Гц, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 6,77 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,90 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,69 (td, J = 9,0, 4,4 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,63 - 3,35 (m, 6H), 3,24 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).</p>	646,2	3,4
256		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,17-12,71 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 15,0, 6,1 Гц, 2H), 8,63 (dd, J = 10,8, 6,2 Гц, 3H), 7,92 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 14,6, 10,1 Гц, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 1H), 1,63 - 1,45 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	695,3	3,5
257		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,83 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,77 - 8,62 (m, 2H), 7,62 (dt, J = 24,9, 5,7 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,33 (dd, J = 12,2, 4,5 Гц, 2H), 4,69 (tt, J = 9,1, 5,0 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 17,4 Гц, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 3,60 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,52 - 3,37 (m, 4H), 3,30 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,87 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,74 - 1,59 (m, 1H).</p>	657,3	3,5
258		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 - 9,18 (m, 1H), 8,81 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,55 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 6,43 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (dt, J = 13,7, 7,1 Гц, 2H), 3,72 (d, J = 14,8 Гц, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,39 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,21 (t, J = 15,5 Гц, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,75 (d, J = 24,4 Гц, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	642,2	3,6

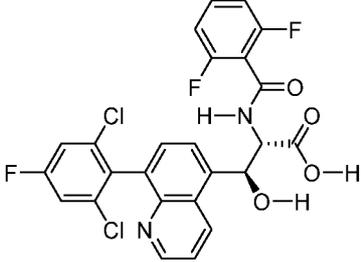
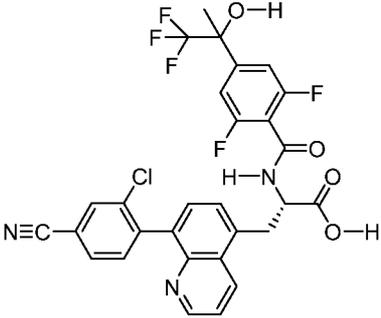
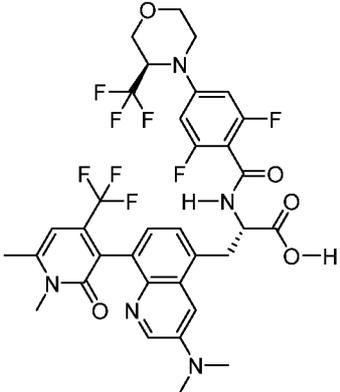
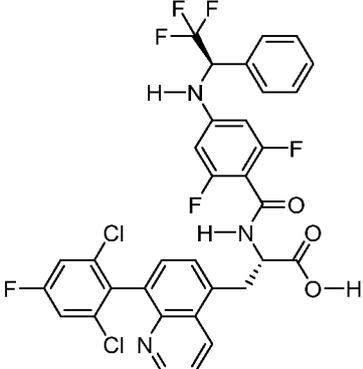
259		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,94 (dd, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 14,9, 6,0 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,69 (td, J = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,55 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,49 – 3,40 (m, 2H), 3,24 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,65 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).</p>	674,3	3,7
260		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,77 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,64 (dt, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 3H), 6,76 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,96 – 4,85 (m, 1H), 4,71 (ddd, J = 9,8, 8,1, 4,5 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,62 – 3,49 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 14,2, 10,4 Гц, 2H), 3,23 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H).</p>	669,3	3,8
261		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,73 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,93 - 4,83 (m, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,92 (ddd, J = 25,6, 12,9, 4,1 Гц, 2H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,55 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,22 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,65 (s, 6H).</p>	617,3	4,0
262		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,71 – 8,61 (m, 2H), 8,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,21 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 3,82 (dt, J = 11,5, 3,5 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,51 – 3,33 (m, 4H), 1,81 (ddt, J = 12,5, 4,4, 2,1 Гц, 2H), 1,38 – 1,23 (m, 2H).</p>	591,8	30,6

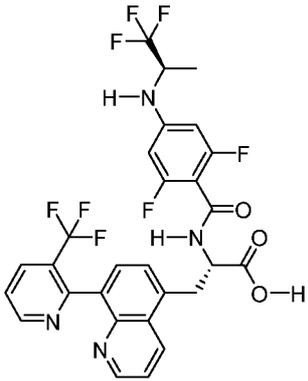
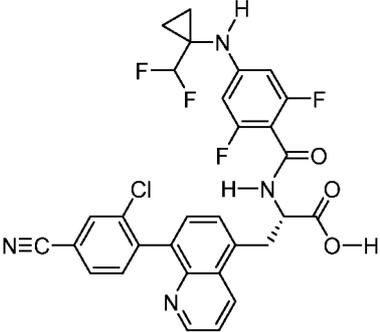
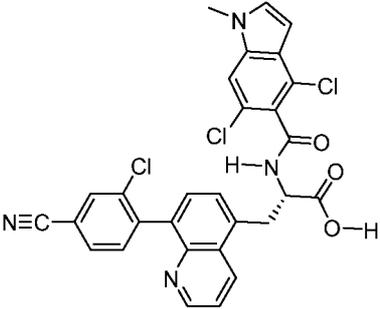
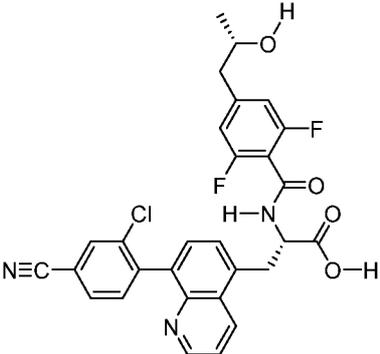
263		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35 (d, J = 22,1 Гц, 2H), 8,98 – 8,91 (m, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,95 – 4,76 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 2H), 3,77 – 3,64 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,2, 10,5 Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,23 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H).</p>	602,3	4,0
264		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (t, J = 10,3 Гц, 2H), 8,79 – 8,71 (m, 2H), 8,59 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 4H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,74 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 14,5, 9,8 Гц, 1H), 1,76 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 1,62 – 1,46 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	626,7	4,1
265		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,29 (dq, J = 6,7, 3,3 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 10,9, 3,3 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,69 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,92 – 2,72 (m, 2H).</p>	760,0	68,8
266		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,68 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,74 – 7,53 (m, 4H), 7,48 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,47 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,80 (ddd, J = 10,5, 8,2, 4,2 Гц, 1H), 3,79 (dd, J = 14,4, 4,1 Гц, 1H), 3,48 (dd, J = 14,4, 10,6 Гц, 1H).</p>	530,6	72,2

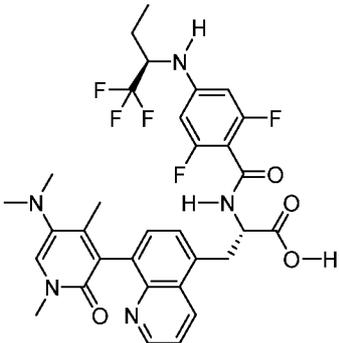
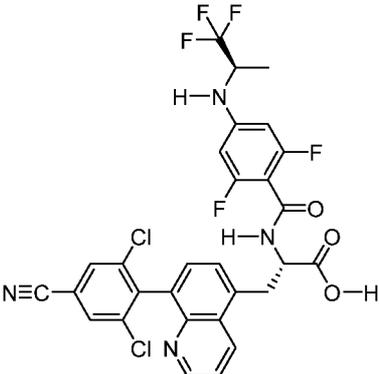
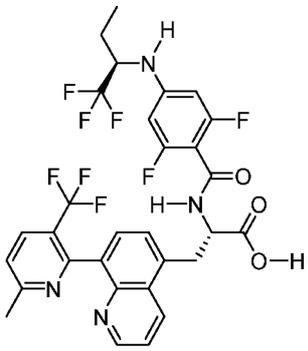
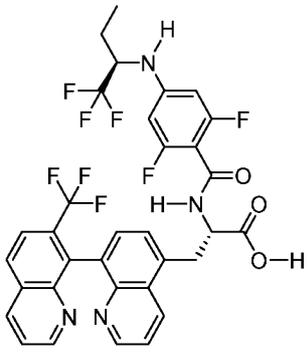
267		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,87 - 8,80 (m, 1H), 8,74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,95 - 3,78 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,88 (d, J = 10,1 Гц, 2H).</p>	605,2	77,0
268		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,89 - 8,76 (m, 2H), 7,82 - 7,59 (m, 4H), 6,79 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,67 (dt, J = 13,3, 6,3 Гц, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	646,3	4,3
269		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 - 8,86 (m, 1H), 8,80 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 8,8, 3,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 9,5, 4,7 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 11,3, 3,4 Гц, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 1H), 3,58 - 3,33 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,8, 10,1, 6,9 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	739,2	4,4
270		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 4H), 6,76 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,91 (dd, J = 8,8, 3,7 Гц, 1H), 4,71 (ddd, J = 9,9, 8,0, 4,5 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,55 (td, J = 11,9, 3,3 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 18,1, 11,9 Гц, 2H), 3,23 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H).</p>	669,4	4,4

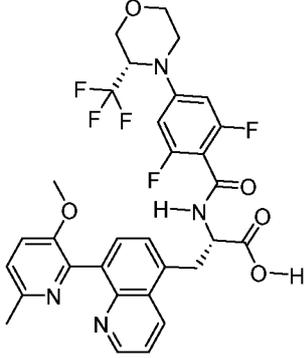
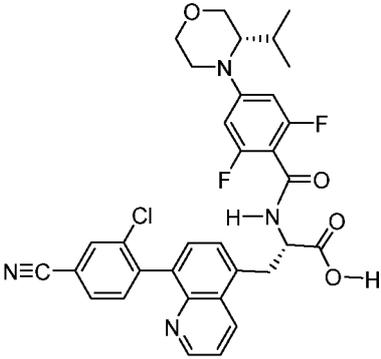
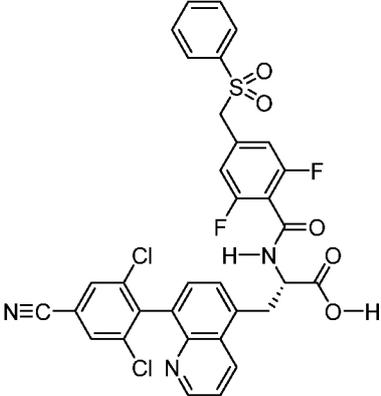
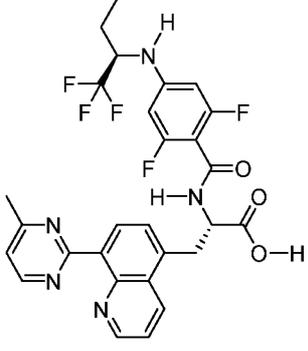
271		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,90 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,77 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,00 – 7,88 (m, 2H), 7,79 – 7,70 (m, 2H), 6,75 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,90 (td, J = 8,7, 3,6 Гц, 1H), 4,77 (ddd, J = 10,4, 8,3, 4,3 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,84 (dd, J = 14,2, 4,3 Гц, 1H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,60 – 3,37 (m, 3H), 3,23 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,06 – 2,01 (m, 3H).</p>	615,2	4,5
272		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 – 8,76 (m, 1H), 8,63 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 7,70 – 7,52 (m, 2H), 7,52 – 7,34 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,17 (dd, J = 11,9, 4,5 Гц, 2H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 3,80 – 3,59 (m, 1H), 3,49 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 3,47 – 3,35 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,50 (ddd, J = 13,1, 7,3, 5,3 Гц, 2H), 1,37 (dp, J = 14,4, 7,4 Гц, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Гц, 6H).</p>	631,2	4,5
273		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 4,0 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,76 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,90 (dt, J = 12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,69 (td, J = 8,8, 8,3, 4,5 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,6, 3,8 Гц, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,32 – 3,16 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).</p>	646,2	4,7
274		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 6,75 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,90 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,73 (td, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,84 – 3,63 (m, 2H), 3,49 (ddd, J = 45,5, 14,7, 10,8 Гц, 3H), 3,23 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).</p>	630,6	4,8

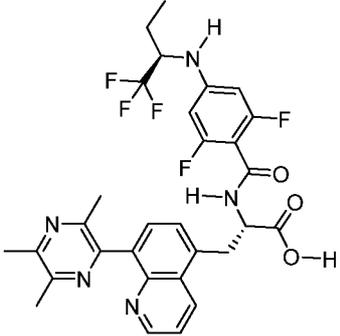
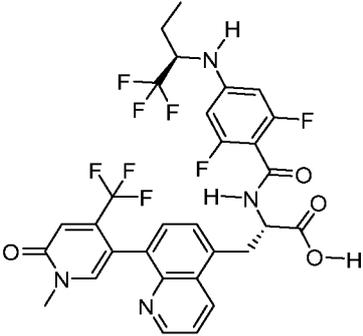
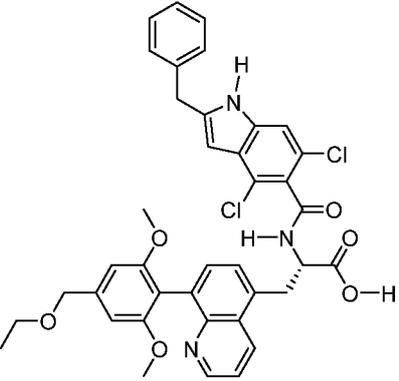
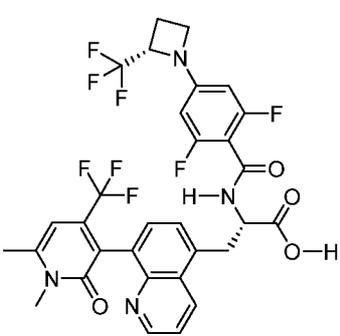
275		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 – 8,73 (m, 2H), 8,65 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 12,3, 5,2 Гц, 3H), 7,49 (s, 1H), 6,77 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 11,7, 7,9 Гц, 2H), 4,76 – 4,58 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,72 (ddd, J = 34,5, 14,4, 4,5 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J = 29,6, 14,4, 9,7 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,76 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,53 (t, J = 15,8 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	671,2	4,8
276		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,66 – 9,50 (m, 1H), 8,91 – 8,72 (m, 2H), 8,65 (td, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,39 (dd, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,6, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 1H), 7,79 – 7,47 (m, 3H), 6,76 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 11,5, 7,1 Гц, 2H), 4,75 – 4,59 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,83 – 3,60 (m, 1H), 3,44 (ddd, J = 25,0, 14,3, 9,9 Гц, 1H), 1,90 – 1,66 (m, 1H), 1,61 – 1,21 (m, 1H), 0,97 – 0,79 (m, 3H).</p>	677,2	4,9
277		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 – 8,92 (m, 2H), 8,76 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 2H), 6,74 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,97 – 4,84 (m, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 14,3, 4,4 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,61 – 3,35 (m, 3H), 3,23 (t, J = 12,5 Гц, 1H).</p>	644,3	5,2
278		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 4,71 (td, J = 8,8, 8,1, 4,3 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 18,6 Гц, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,26 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 1,52 (dd, J = 9,7, 5,6 Гц, 6H).</p>	574,8	82,2

279		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,35 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,84 (tt, J = 3,2, 1,6 Гц, 2H), 8,50 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 – 7,55 (m, 5H), 7,12 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3,30 (s, 1H).; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,61 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 – 7,57 (m, 4H), 7,43 (tt, J = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,14 – 6,95 (m, 2H), 6,07 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H).</p>	535,0	82,4
280		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,31 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 4H), 7,30 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,39 (s, 1H).</p>	604,2	86,1
281		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,99 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,62 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 11,6, 4,2 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,98 – 4,87 (m, 1H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,67 – 3,50 (m, 1H), 3,48 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 3,46 – 3,18 (m, 3H), 3,10 (d, J = 4,4 Гц, 6H), 2,53 (s, 3H).</p>	742,6	5,5
282		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 – 8,80 (m, 2H), 8,62 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,49 (m, 8H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 6,54 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 5,70 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,70 (ddd, J = 10,1, 8,0, 4,4 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 14,4, 4,4 Гц, 1H), 3,39 (dd, J = 14,5, 10,3 Гц, 1H).</p>	692,0	26,8

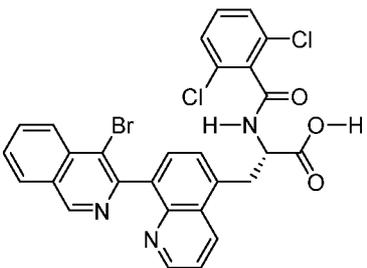
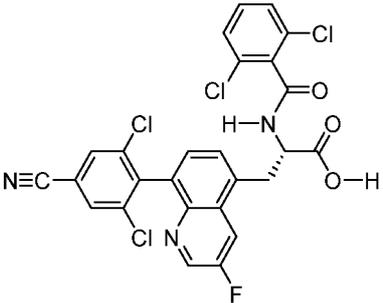
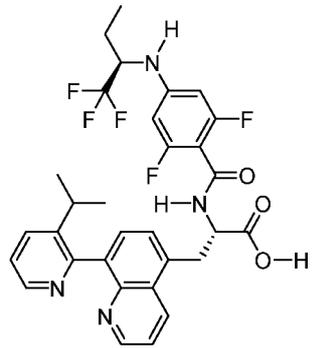
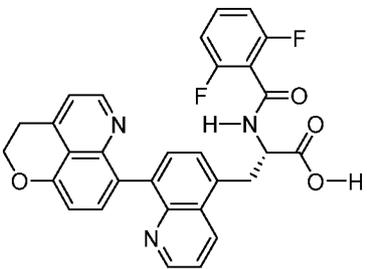
283		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 (ddd, J = 4,8, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,33 – 8,29 (m, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 3H), 6,84 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 4,73 – 4,66 (m, 1H), 4,51 (td, J = 14,3, 6,9 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 14,3, 4,4 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 14,4, 10,1 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	613,1	5,7
284		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 – 8,75 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,27 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 5,81 (t, J = 55,6 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 1,18 – 1,10 (m, 2H), 0,85 (s, 2H).</p>	597,2	45,9
285		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,76 – 8,61 (m, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 – 7,58 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 3,48 – 3,34 (m, 1H).</p>	577,0	46,2
286		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,18 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 3,80 (pd, J = 8,9, 7,6, 3,0 Гц, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,62 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 1,02 (d, J = 6,1 Гц, 3H).</p>	550,2	47,3

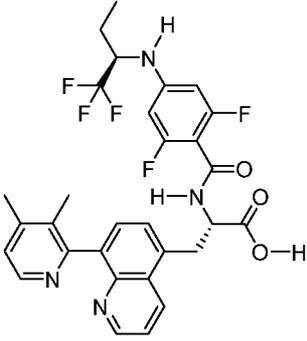
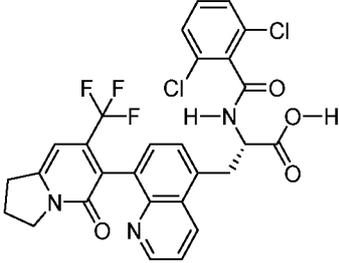
287		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (dd, J = 11,1, 6,5 Гц, 2H), 8,80 (dd, J = 8,1, 4,4 Гц, 1H), 7,81 (ddd, J = 15,3, 8,5, 4,8 Гц, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,59 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 9,4, 4,1 Гц, 1H), 6,48 – 6,33 (m, 2H), 4,72 (qd, J = 10,7, 4,5 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 14,6, 4,8 Гц, 1H), 3,57 – 3,32 (m, 4H), 2,75 – 2,62 (m, 6H), 1,82 (d, J = 11,0 Гц, 3H), 1,75 (dd, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,53 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,1 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	646,3	5,7
288		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 – 8,79 (m, 2H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,23 – 8,22 (m, 2H), 7,68 – 7,59 (m, 3H), 6,84 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 4,73 (ddd, J = 10,1, 8,0, 4,5 Гц, 1H), 4,51 (dq, J = 14,2, 6,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 14,6, 4,5 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 14,5, 10,2 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	637,1	5,8
289		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,86 – 8,78 (m, 2H), 8,66 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,69 (ddd, J = 9,8, 7,9, 4,5 Гц, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 14,3, 4,5 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 14,4, 9,9 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,76 (ddt, J = 13,1, 10,5, 5,3 Гц, 1H), 1,52 (ddq, J = 14,4, 10,4, 7,3 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	641,8	6,5
290		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (dd, J = 14,3, 7,8 Гц, 1H), 8,72 (ddd, J = 8,7, 4,1, 1,8 Гц, 1H), 8,68 – 8,58 (m, 2H), 8,55 (dt, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 9,5, 5,2 Гц, 1H), 6,53 – 6,38 (m, 2H), 4,75 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,70 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,53 (q, J = 13,4, 10,2 Гц, 1H), 1,02 – 0,83 (m, 3H).</p>	677,2	6,5

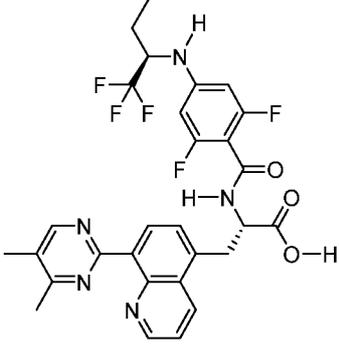
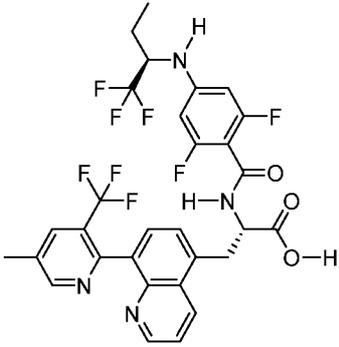
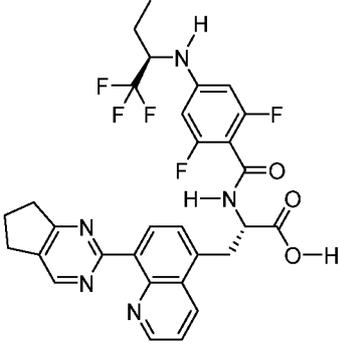
291		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, J = 27,1 Гц, 2H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 6,77 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,91 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,60 - 3,38 (m, 4H), 3,24 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H).</p>	631,2	6,9
292		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 4,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 2H), 3,48 (t, J = 11,7 Гц, 2H), 3,38 (dtd, J = 11,4, 5,8, 3,0 Гц, 2H), 3,13 (td, J = 12,7, 3,7 Гц, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,68 (d, J = 6,8 Гц, 3H).</p>	620,4	26,9
293		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,22 (q, J = 1,6 Гц, 2H), 7,75 (dtd, J = 9,1, 3,1, 1,6 Гц, 3H), 7,68 - 7,56 (m, 5H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 4,84 - 4,73 (m, 3H), 3,77 (dd, J = 14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 14,6, 10,5 Гц, 1H).</p>	680,2	6,9
294		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,39 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 9,35 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,95 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,14 (dd, J = 8,6, 5,0 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,78 (ddd, J = 10,3, 8,3, 4,5 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 14,4, 4,5 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 14,4, 10,4 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 13,7, 7,3, 3,3 Гц, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,8, 10,4, 7,1 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	575,3	7,4

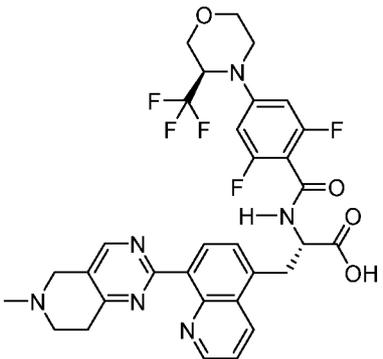
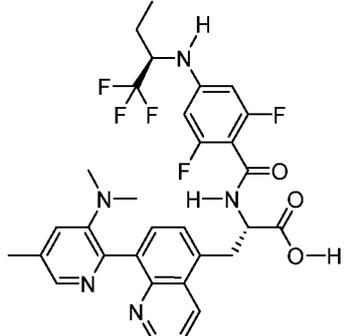
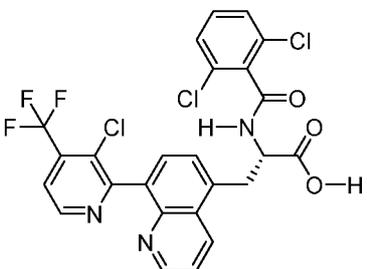
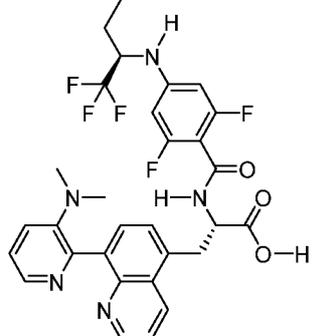
295		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 9,3 Гц, 3H), 6,76 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,70 (td, J = 9,2, 8,1, 4,5 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 14,3, 4,6 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 14,4, 10,0 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 14,0, 7,4, 3,4 Гц, 1H), 1,52 (ddt, J = 17,6, 14,2, 7,3 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	602,2	7,4
296		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,79 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 6,89 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,30 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,45 – 3,30 (m, 1H), 1,76 (ddd, J = 13,8, 7,3, 3,3 Гц, 1H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	657,2	7,7
297		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 9,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,71 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 6H), 6,78 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,17 (dd, J = 2,2, 1,0 Гц, 1H), 4,89 (ddd, J = 10,7, 8,5, 4,0 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,79 (dd, J = 14,5, 4,0 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,59 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	712,5	7,9
298		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (dd, J = 7,9, 4,5 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,71 – 8,64 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,26 (dd, J = 9,9, 5,2 Гц, 2H), 4,99 – 4,87 (m, 1H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 1H), 3,80 – 3,65 (m, 2H), 3,49 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,44 – 2,34 (m, 1H).</p>	669,3	7,9

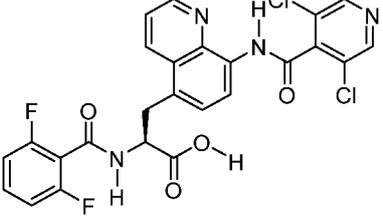
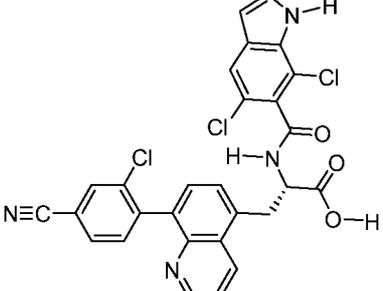
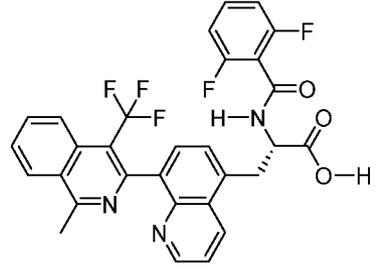
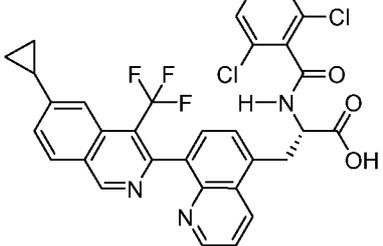
299		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,11 (s, 1H), 9,40 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 9,03 – 8,92 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,7, 5,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,93 – 4,77 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (td, J = 15,3, 13,6, 4,2 Гц, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 3,40 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,28 – 3,05 (m, 5H), 2,20 (p, J = 7,7 Гц, 2H).</p>	628,3	8,2
300		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,93 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,76 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 8,3, 4,3 Гц, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,73 (td, J = 9,2, 8,3, 4,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,83 (dd, J = 14,2, 4,3 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 14,2, 10,4 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,78 (ddd, J = 13,7, 7,3, 3,3 Гц, 1H), 1,53 (ddd, J = 13,8, 10,4, 7,2 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	616,1	8,4
301		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 – 9,17 (m, 1H), 9,18 – 9,09 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,51 – 8,40 (m, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 1H), 6,74 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,6, 3,6 Гц, 1H), 3,85 (dd, J = 14,4, 4,2 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,59 – 3,46 (m, 2H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).</p>	620,2	9,4
302		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,82 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,80 – 8,75 (m, 1H), 8,61 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60 (td, J = 8,7, 7,7, 4,9 Гц, 3H), 7,49 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,67 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,67 (s, 4H), 2,97 (s, 6H), 1,53 (s, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	750,9	9,4

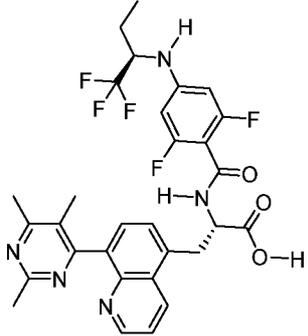
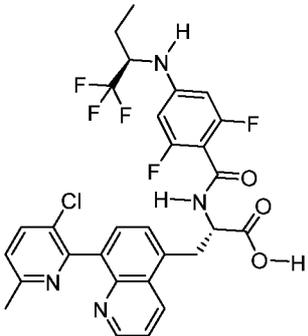
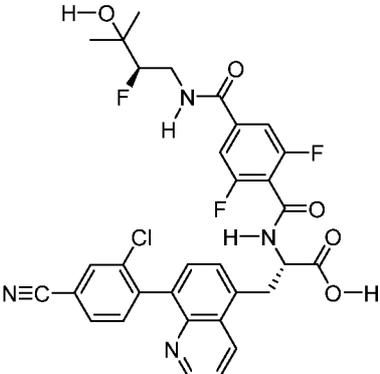
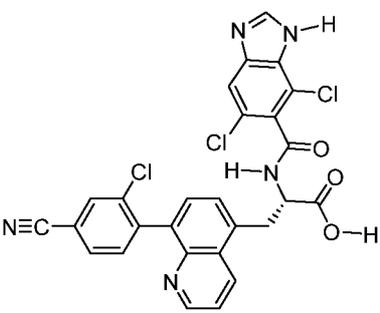
303		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,41 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 9,33 – 9,23 (m, 1H), 8,83 – 8,68 (m, 2H), 8,34 – 8,18 (m, 2H), 8,02 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,81 – 7,58 (m, 3H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 4,92 – 4,81 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 14,5, 4,3 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 14,5, 10,4 Гц, 1H).</p>	594,1	9,4
304		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 10,5, 2,8 Гц, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 1H), 3,41 (d, J = 11,0 Гц, 1H).</p>	576,0	9,6
305		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,01 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,85 – 8,70 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 8,3, 4,1 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,76 (td, J = 9,4, 8,4, 4,2 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,82 (dd, J = 14,3, 4,3 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 14,4, 10,3 Гц, 1H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 1,77 (ddd, J = 14,0, 7,4, 3,2 Гц, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,6, 10,3, 7,0 Гц, 1H), 1,08 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	601,1	10,2
306		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,68 (m, 3H), 7,51 (tt, J = 8,4, 6,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 7,6 Гц, 2H), 4,83 (td, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 4,58 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,85 (dd, J = 14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,57 – 3,36 (m, 3H).</p>	525,9	11,2

307		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,05 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,80 – 8,70 (m, 2H), 7,98 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,79 – 4,69 (m, 1H), 4,39 – 4,23 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 14,2, 4,3 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 14,3, 10,3 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,85 – 1,70 (m, 1H), 1,61 – 1,44 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	587,5	11,4
308		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (dd, J = 25,4, 8,3 Гц, 1H), 8,87 (p, J = 4,1, 1,9 Гц, 1H), 8,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,52 - 7,33 (m, 4H), 6,59 (dt, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 4,83 (dddd, J = 36,2, 10,6, 8,3, 3,9 Гц, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 1H), 3,33 - 3,15 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 2H).</p>	589,8	11,9

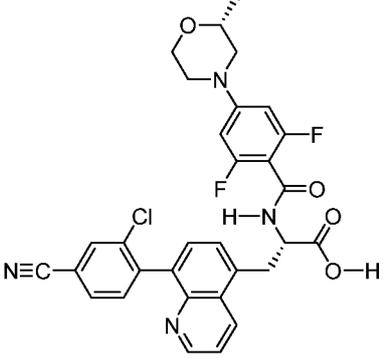
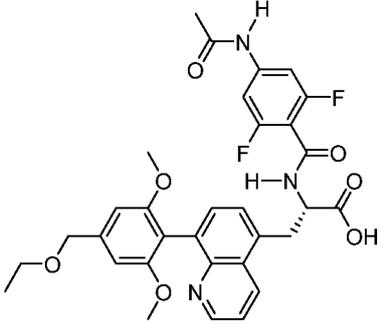
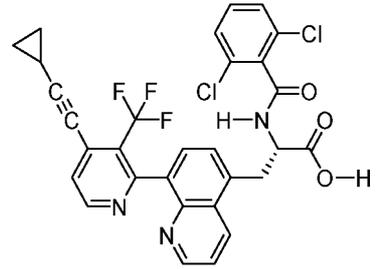
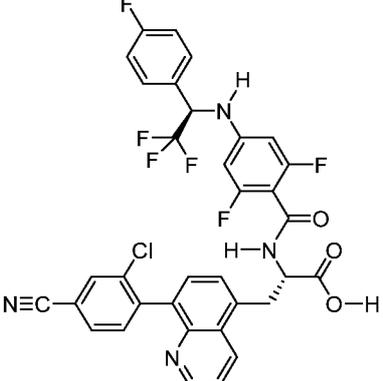
309		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 – 9,46 (m, 1H), 9,44 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 9,05 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,80 (ddd, J = 10,3, 8,3, 4,5 Гц, 1H), 4,28 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,90 (dd, J = 14,3, 4,6 Гц, 1H), 3,56 (dd, J = 14,4, 10,3 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,76 (dtd, J = 14,7, 7,4, 3,2 Гц, 1H), 1,52 (dtd, J = 13,8, 7,2, 3,1 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	589,6	11,9
310		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,64 (dt, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 3H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,74 – 4,65 (m, 1H), 4,31 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,73 (dd, J = 14,5, 4,5 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 14,5, 10,0 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 13,9, 7,2, 3,3 Гц, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,1 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	641,8	12,3
311		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 9,26 (d, J = 28,9 Гц, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,75 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 3,09 (q, J = 7,6 Гц, 4H), 2,19 (p, J = 7,6 Гц, 2H), 1,76 (ddd, J = 10,6, 7,4, 3,6 Гц, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,7, 10,3, 7,1 Гц, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	600,2	12,3

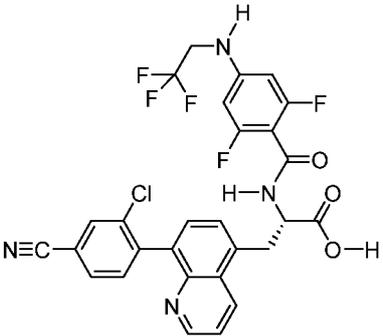
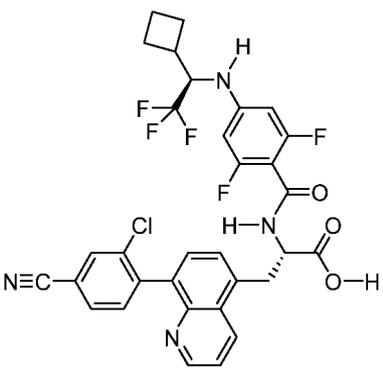
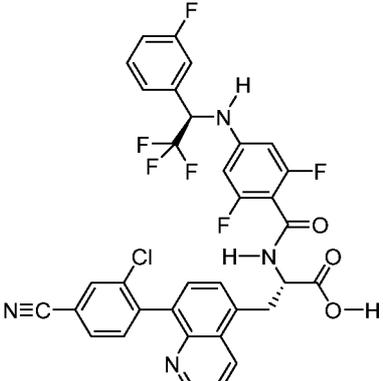
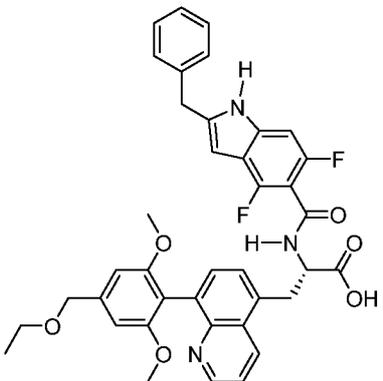
312		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,19 (d, 1H), 9,12 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,5, 4,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,95 – 4,84 (m, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,00 – 3,67 (m, 4H), 3,60 – 3,46 (m, 4H), 3,40 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,33 (t, 2H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 3,05 (s, 3H).</p>	657,2	12,5
313		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,95 (dd, J = 4,2, 1,4 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,75 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,72 (ddd, J = 10,1, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,80 (dd, J = 14,2, 4,4 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 14,2, 10,3 Гц, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 1H), 1,62 – 1,43 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	616,3	13,3
314		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 5,0, 0,7 Гц, 1H), 8,86 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,70 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 3H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 14,5, 4,2 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 14,6, 10,6 Гц, 1H).</p>	569,4	13,4
315		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,80 – 4,67 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 14,1, 4,4 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 14,2, 10,3 Гц, 1H), 1,78 (ddd, J = 13,7, 7,3, 3,3 Гц, 1H), 1,54 (dt, J = 10,2, 6,8 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	602,3	13,6

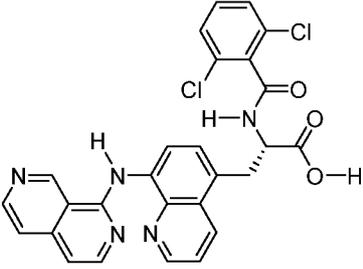
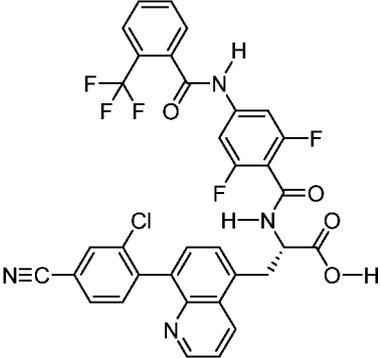
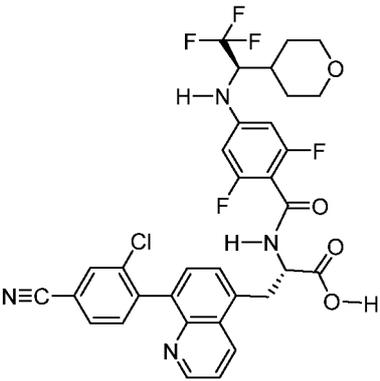
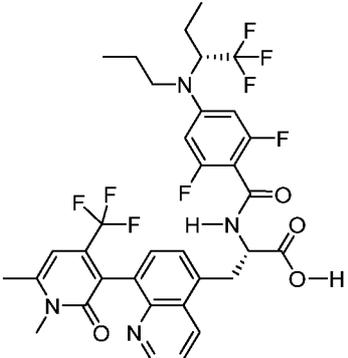
316		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,26 (s, 1H), 9,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,93 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 – 8,54 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,57 – 7,38 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,5, 7,6 Гц, 2H), 4,68 (td, J = 9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 14,3, 4,6 Гц, 1H), 3,34 (dd, J = 14,4, 9,8 Гц, 1H).</p>	545,1	13,7
317		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67 (s, 1H), 9,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 – 7,39 (m, 5H), 6,50 (dd, J = 3,1, 1,9 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 14,4, 4,1 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 14,5, 10,7 Гц, 1H).</p>	565,0	13,8
318		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 – 9,22 (m, 1H), 8,78 (dt, J = 3,8, 1,8 Гц, 1H), 8,68 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,5, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,79 – 7,58 (m, 3H), 7,56 – 7,45 (m, 1H), 7,14 (q, J = 7,9 Гц, 2H), 4,91 – 4,66 (m, 1H), 3,78 (ddd, J = 28,6, 14,5, 4,7 Гц, 1H), 3,47 (ddd, J = 24,2, 14,5, 9,8 Гц, 1H), 2,99 (d, J = 2,0 Гц, 3H).</p>	566,2	14,3
319		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,02 (s, 1H), 9,46 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 9,16 (br, 1H), 8,78 – 8,62 (m, 2H), 8,24 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 3,85 – 3,58 (m, 1H), 3,43 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 2,37 – 2,19 (m, 1H), 1,24 – 1,10 (m, 2H), 0,99 – 0,79 (m, 2H).</p>	626,0	14,4

320		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,45 (m, 3H), 6,76 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,71 (td, J = 9,0, 4,4 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 14,3, 4,5 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 14,3, 10,1 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 13,8, 7,2, 3,2 Гц, 1H), 1,53 (ddt, J = 17,6, 14,4, 7,3 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	602,2	15,3
321		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 – 8,79 (m, 2H), 8,66 – 8,61 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 1H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,61 – 1,45 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	607,2	15,8
322		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,91 – 8,79 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Гц, 3H), 4,80 (s, 1H), 4,30 (d, J = 39,4 Гц, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,31 (s, 1H).</p>	639,3	16,2
323		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72 – 7,58 (m, 4H), 7,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,77 (dd, J = 14,4, 4,2 Гц, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 1H).</p>	564,0	17,1

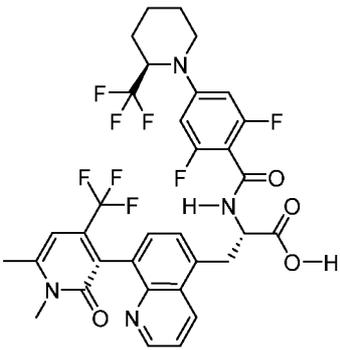
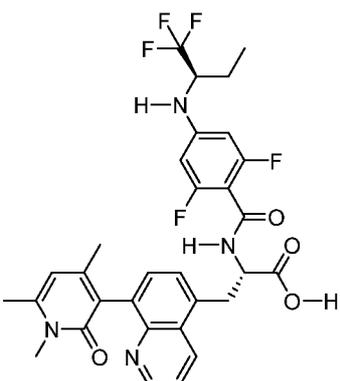
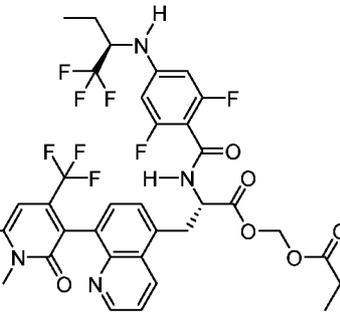
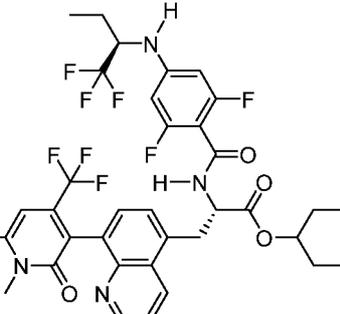
324		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 – 8,72 (m, 2H), 8,60 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 4H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,41 – 7,24 (m, 4H), 6,43 – 6,11 (m, 3H), 5,16 – 5,04 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,37 (s, 1H).</p>	647,1	18,7
325		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 – 8,80 (m, 2H), 8,67 – 8,62 (m, 1H), 8,47 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 2H), 7,49 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 14,5, 4,5 Гц, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,85 – 1,70 (m, 1H), 1,52 (dt, J = 17,7, 7,2 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	607,1	18,8
326		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 – 8,73 (m, 2H), 8,61 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 4H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,26 (m, 4H), 6,44 – 6,10 (m, 3H), 5,10 (q, J = 12,3 Гц, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,37 (s, 1H).</p>	647,2	19,1
327		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 – 8,79 (m, 2H), 8,62 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,47 – 8,43 (m, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,73 – 4,63 (m, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,83 – 1,69 (m, 1H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H), .</p>	607,2	19,3

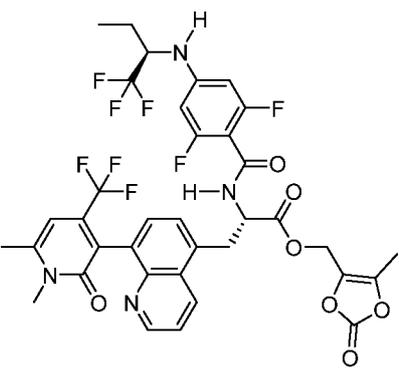
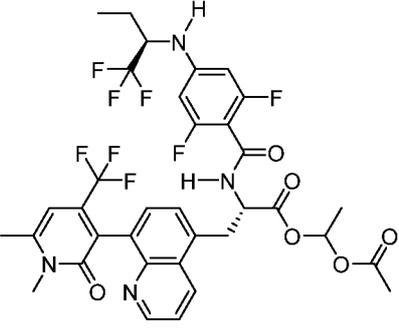
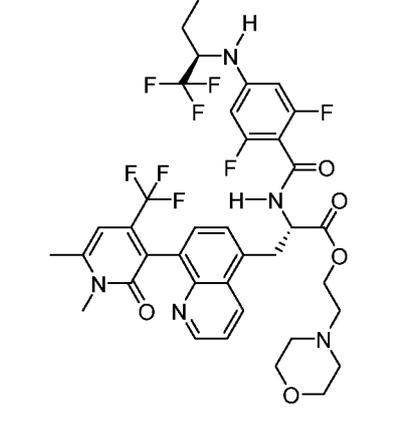
328		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,66 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,72 (td, J = 9,1, 8,7, 4,3 Гц, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,71 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,65 – 3,49 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,70 (td, J = 12,1, 3,7 Гц, 1H), 2,38 (dd, J = 12,4, 10,4 Гц, 1H), 1,13 (d, J = 6,2 Гц, 3H).</p>	591,8	19,4
329		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,13 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,91 – 7,45 (m, 3H), 7,37 – 7,16 (m, 2H), 6,75 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 4,76 (td, J = 8,8, 8,1, 4,5 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 8,2, 7,4 Гц, 8H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	608,4	20,1
330		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 8,83 - 8,74 (m, 2H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 4H), 7,48 - 7,34 (m, 3H), 4,90 - 4,74 (m, 1H), 3,74 (dt, J = 14,8 Гц, 1H), 3,42 (dd, J = 14,5, 10,2 Гц, 1H), 1,68 (ddd, J = 13,2, 8,4, 4,9 Гц, 1H), 1,07 - 0,95 (m, 2H), 0,87 - 0,78 (m, 2H).</p>	599,7	21,0
331		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 – 8,74 (m, 2H), 8,61 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,43 (m, 6H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 6,52 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 5,73 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,37 (s, 1H).</p>	683,1	22,9

332		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 – 8,76 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 4,78 – 4,59 (m, 1H), 4,08 – 3,95 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,41 (s, 1H).</p>	589,1	23,7
333		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 – 8,76 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,49 (m, 4H), 6,70 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,42 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,61 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 1,98 – 1,71 (m, 6H).</p>	643,2	24,1
334		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 – 8,79 (m, 2H), 8,62 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,66 – 7,37 (m, 8H), 7,28 – 7,18 (m, 1H), 6,53 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 5,76 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,77 – 3,65 (m, 1H), 3,36 (s, 1H).</p>	683,2	24,2
335		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,96 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,63 (d, J = 40,1 Гц, 2H), 7,40 – 7,12 (m, 5H), 6,94 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,85 – 6,69 (m, 2H), 6,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,75 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 9,5, 6,9 Гц, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	680,3	25,1

336		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 9,01 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,75 - 8,68 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 4,81 (td, J = 8,9, 4,9 Гц, 1H), 3,39 (dd, J = 14,5, 9,7 Гц, 2H).</p>	532,0	26,1
337		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,02 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,7, 0,4 Гц, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,81 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 7,9, 0,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 9,7 Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,8 (br, 1H).</p>	679,1	26,2
338		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 - 8,74 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 0,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 7,9, 0,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,65-4,72 (m, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 3,84 (td, J = 12,2, 4,2 Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 2H), 1,97 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,48 - 1,32 (m, 2H).</p>	788,1	26,5
339		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,92 (dd, J = 7,9, 4,3 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,3, 1,4 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (dt, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 6,63 (dd, J = 12,0, 4,7 Гц, 2H), 6,56 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,69 (ddd, J = 13,2, 8,8, 4,9 Гц, 2H), 3,80 - 3,63 (m, 1H), 3,49 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,48 - 3,34 (m, 1H), 3,34 - 3,21 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,90 (ddd, J = 14,2, 10,5, 7,1 Гц, 1H), 1,76 (ddt, J = 11,2, 7,3, 4,0 Гц, 1H), 1,61 - 1,34 (m, 2H), 0,86 (dt, J = 10,9, 7,3 Гц, 6H).</p>	713,2	0,6

340		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,89 – 8,71 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (td, J = 18,5, 17,8, 7,5 Гц, 2H), 6,93 – 6,77 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 11,3, 2,7 Гц, 2H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4,49 (q, J = 7,5 Гц, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 14,5, 4,8 Гц, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,45 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 3,34 (dd, J = 14,4, 10,6 Гц, 1H), 3,22 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 1,93 (d, J = 9,9 Гц, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>	620,2	0,6
341		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,97 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 – 7,60 (m, 2H), 6,79 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,51 – 6,38 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,31 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 3,45 (s, 4H), 1,78 (dt, J = 10,8, 3,7 Гц, 1H), 1,53 (ddd, J = 13,8, 10,5, 7,1 Гц, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	633,2	0,6
342		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 – 8,83 (m, 2H), 8,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 9,5, 4,6 Гц, 1H), 6,40 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 2H), 6,21 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,84 – 3,64 (m, 1H), 3,53 – 3,32 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 3H), 1,11 – 0,98 (m, 1H), 0,68 – 0,58 (m, 1H), 0,55 – 0,44 (m, 2H), 0,35 – 0,27 (m, 1H).</p>	629,2	0,7
343		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,85 – 8,79 (m, 1H), 8,75 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 7,4, 3,1 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 9,3, 3,8 Гц, 1H), 6,52 – 6,42 (m, 3H), 4,68 (qd, J = 8,4, 4,5 Гц, 1H), 4,38 – 4,19 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,53 – 3,37 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 13,6, 7,2, 3,2 Гц, 1H), 1,61 – 1,45 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 4H).</p>	639,2	0,7

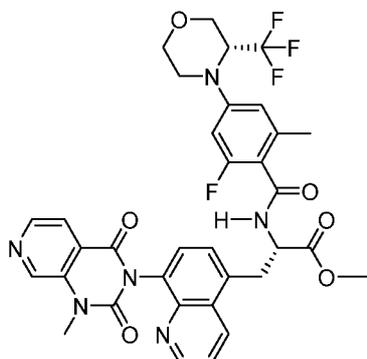
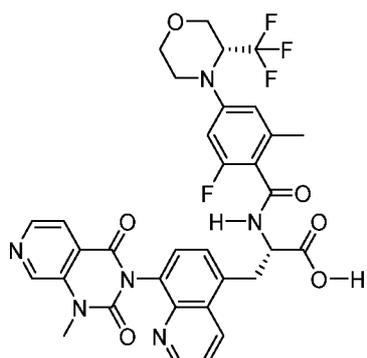
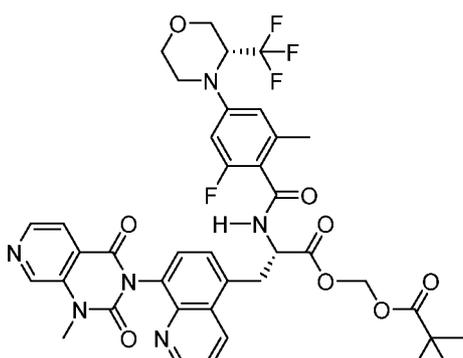
344		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 – 8,64 (m, 2H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,00 – 4,85 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,73 – 3,55 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,02 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 1,95 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 1,87 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,43 (m, 3H), 0,91 – 0,77 (m, 2H).</p>	697,2	0,8
345		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (s, 2H), 8,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 11,1, 7,4 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 9,5, 4,3 Гц, 1H), 6,41 (dd, J = 11,3, 3,2 Гц, 2H), 6,20 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,69 (dt, J = 13,3, 9,3 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,74 (ddd, J = 46,6, 14,4, 4,6 Гц, 1H), 3,55 – 3,30 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,74 (d, J = 11,1 Гц, 3H), 1,50 (ddd, J = 13,9, 10,5, 7,1 Гц, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	617,2	0,8
346		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (dd, J = 12,1, 7,5 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 7,2, 2,9 Гц, 1H), 6,81 – 6,73 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (dd, J = 11,5, 5,6 Гц, 2H), 5,76 (dd, J = 11,1, 6,1 Гц, 2H), 4,74 (dd, J = 13,7, 7,1 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,43 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 1,53 (dq, J = 13,7, 7,1 Гц, 1H), 1,16 (d, J = 1,9 Гц, 9H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	785,2	Н/Д
347		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 9,5, 4,4 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,47 (dd, J = 11,4, 3,9 Гц, 2H), 4,86 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 3,82 – 3,60 (m, 3H), 3,57 – 3,36 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,85 – 1,65 (m, 3H), 1,53 (ddd, J = 17,2, 8,9, 5,3 Гц, 2H), 1,39 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	755,2	Н/Д

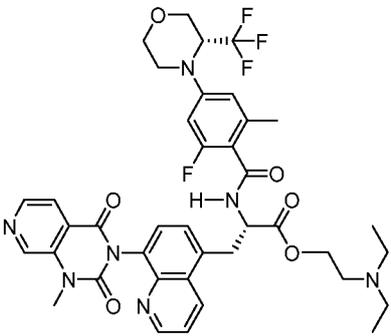
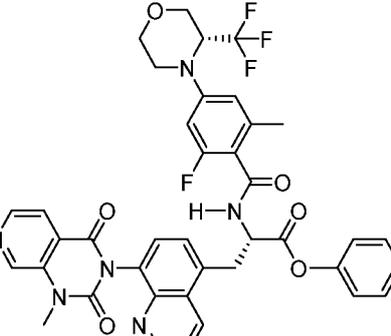
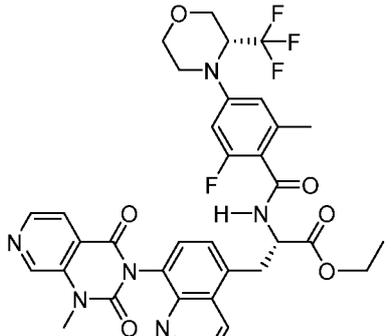
348		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9, 4,6 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 5,06 – 4,96 (m, 2H), 4,74 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,67 (dt, J = 12,6, 5,8 Гц, 1H), 3,49 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,14 (d, J = 3,7 Гц, 3H), 1,76 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 1,53 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	783,2	Н/Д
349		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,06 – 8,93 (m, 1H), 8,81 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,56 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,85 – 6,69 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,50 – 6,35 (m, 2H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,63 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3,49 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,55 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 1,44 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 1,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 0,93 (q, J = 6,5, 5,8 Гц, 2H), -0,00 (d, J = 1,6 Гц, 3H).</p>	757,2	Н/Д
350		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,81 (d, J = 41,6 Гц, 1H), 9,08 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 8,83 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 8,58 (dd, J = 37,4, 9,3 Гц, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 9,5, 6,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 11,5, 2,6 Гц, 2H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,47 – 4,37 (m, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 15,6, 4,8 Гц, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,54 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 3H).</p>	784. 2	Н/Д

351		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,01 – 8,91 (m, 1H), 8,79 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,78 (dd, J = 9,4, 6,0 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 11,5, 5,7 Гц, 2H), 4,72 (dd, J = 10,4, 7,2 Гц, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,72 – 3,29 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	685,2	Н/Д
352		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,88 – 8,77 (m, 2H), 8,66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,71 – 6,60 (m, 2H), 6,55 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,89 – 4,69 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 4H), 3,41 – 3,30 (m, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).</p>	698,13	Н/Д
353		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,78 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 – 7,35 (m, 2H), 7,00 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 30,6 Гц, 3H), 5,31 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,78 (s, 1H), 1,53 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 0,93 (d, J = 6,2 Гц, 3H).</p>	683,2	Н/Д
354		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 5,36 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5,03 (m, 2H), 3,79 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 1H), 0,94 (t, J = 7,4 Гц, 3H)</p>	630,2	Н/Д

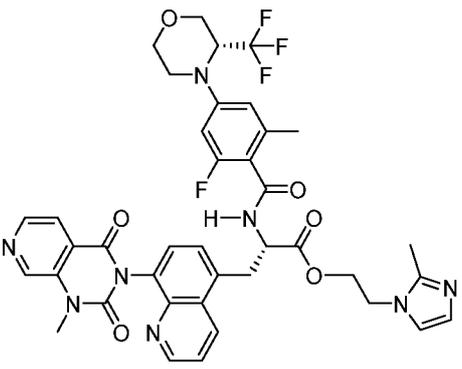
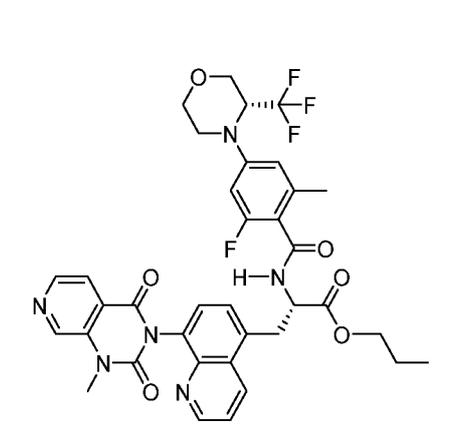
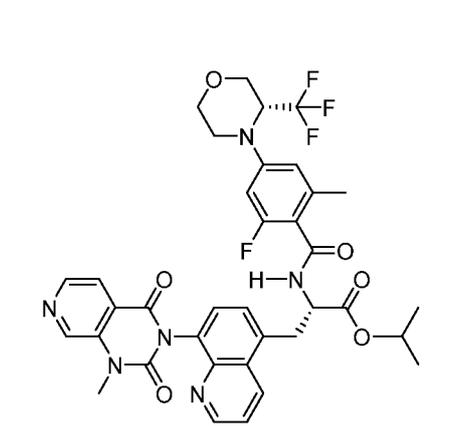
[0720] Примеры 355-406 из Таблицы 3 получали согласно способам, описанным в настоящем документе.

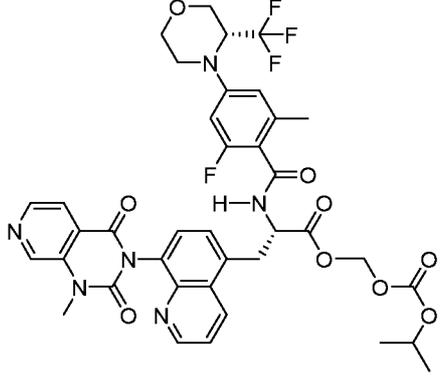
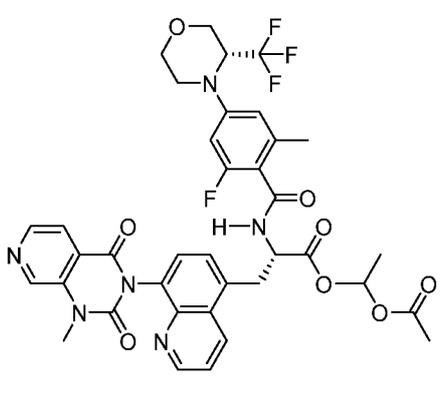
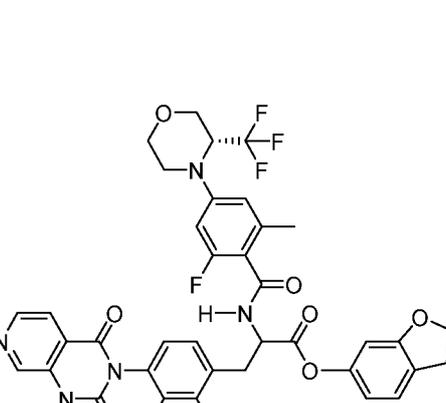
ТАБЛИЦА 3

При мер	Структура	¹ H-ЯМР	M/Z [M+H] ⁺	α4β7 EC ₅₀ (нМ)
355		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,05 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,66 (dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 4,9, 3,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,58 (m, 2H), 6,79 – 6,61 (m, 2H), 4,83 (td, J = 9,2, 8,4, 4,4 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (d, J = 2,3 Гц, 4H), 3,53 (dp, J = 14,9, 5,8, 5,2 Гц, 2H), 3,40 – 3,18 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).	695,2	Н/Д
356		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,92 - 8,77 (m, 2H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,3, 4,5 Гц, 2H), 6,74 - 6,58 (m, 2H), 5,00 - 4,59 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,4 Гц, 4H), 3,59 - 3,40 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 35,1, 12,3 Гц, 3H), 2,03 (s, 3H).	681,2	0,05
357		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,15 - 9,00 (m, 2H), 8,85 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,67 - 8,57 (m, 2H), 7,91 (ddd, J = 5,0, 3,1, 0,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,85 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 2H), 3,65 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,53 (dt, J = 14,8, 9,7 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).	795,3	Н/Д

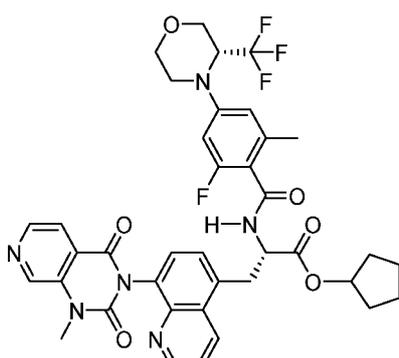
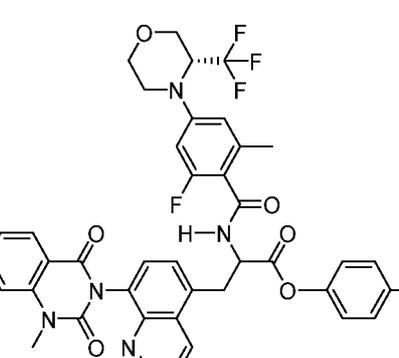
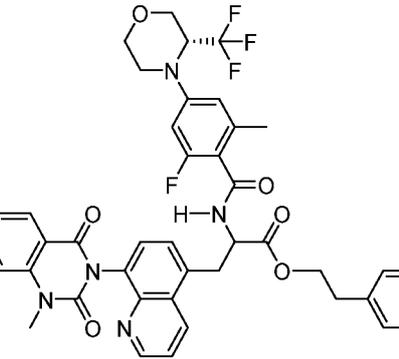
358		<p>1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,28 (dt, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 9,20 (ddd, J = 8,7, 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,62 (dd, J = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 24,7, 5,0 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,43 – 6,27 (m, 1H), 5,18 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 4,97 (dd, J = 12,8, 6,4 Гц, 1H), 4,53 (td, J = 9,2, 7,8, 4,6 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,16 (ddt, J = 19,3, 8,0, 3,3 Гц, 1H), 4,10 – 3,90 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 12,5, 2,2 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 9,4 Гц, 3H), 3,60 (ddt, J = 32,1, 17,2, 8,3 Гц, 3H), 3,28 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,22 – 3,09 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,49 – 1,10 (m, 9H), 1,02 (d, J = 7,6 Гц, 2H).</p>	780,3	Н/Д
359		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,22 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,76 (dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,44 (td, J = 8,4, 7,9, 1,4 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,06 (ddd, J = 8,5, 2,3, 1,1 Гц, 2H), 6,73 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 5,05 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 4,93 – 4,78 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,86 (dd, J = 14,6, 5,6 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 14,3, 9,9 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,60 – 3,49 (m, 1H), 3,37 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,26 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,10 (d, J = 1,7 Гц, 3H).</p>	757,2	Н/Д
360		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,4 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 5,0, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (dt, J = 8,6, 2,5 Гц, 2H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 4,82 (td, J = 14,4, 12,1, 5,3 Гц, 2H), 4,20 – 4,04 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,6 Гц, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,65 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 3,60 – 3,46 (m, 2H),</p>	709,2	Н/Д

		3,36 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,16 (td, J = 7,1, 1,1 Гц, 3H).		
361		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ</p> <p>9,05 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 8,90 – 8,81 (m, 1H), 8,70 – 8,57 (m, 2H), 7,91 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,74 – 6,64 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,35 – 4,06 (m, 3H), 3,95 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 13,2 Гц, 6H), 3,53 (q, J = 14,3, 13,3 Гц, 2H), 3,42 – 3,13 (m, 2H), 2,03 (d, J = 20,9 Гц, 3H), 1,53 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Гц, 3H).</p>	797,2	Н/Д
362		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ</p> <p>9,03 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 8,85 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 6,81 – 6,59 (m, 2H), 4,86 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,21 – 4,05 (m, 2H), 3,95 (dd, J = 11,7, 3,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 15,2, 9,4 Гц, 3H), 3,66 (s, 4H), 3,36 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,41 – 2,22 (m, 1H), 2,07 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 1,87 (ddt, J = 33,9, 14,4, 7,2 Гц, 2H), 1,76 – 1,36 (m, 1H).</p>	765,3	Н/Д
363		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ</p> <p>9,04 (s, 1H), 8,98 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,68 – 8,56 (m, 2H), 7,91 (dt, J = 4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 6,76 – 6,59 (m, 2H), 4,89 – 4,72 (m, 2H), 4,14 (dt, J = 9,3, 3,7 Гц, 2H), 3,95 (dd, J = 11,1, 3,6 Гц, 1H), 3,80 – 3,62 (m, 5H), 3,52 (q, J = 14,4, 13,6 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 0,75 – 0,52 (m, 4H).</p>	721,3	Н/Д

364		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,87 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,64 – 8,57 (m, 2H), 7,91 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 6,74 – 6,65 (m, 2H), 4,90 – 4,76 (m, 2H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 4,41 – 4,28 (m, 3H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 4H), 3,59 – 3,47 (m, 2H), 3,34 (d, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).</p>	789,3	Н/Д
365		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,89 – 8,79 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (dt, J = 4,9, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 7,5, 2,1 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 6,76 – 6,61 (m, 2H), 4,84 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,05 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 3,95 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,73 (dd, J = 14,0, 4,4 Гц, 2H), 3,65 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 3,54 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,58 (ч, J = 7,0 Гц, 2H), 0,88 (td, J = 7,4, 2,1 Гц, 3H).</p>	723,3	Н/Д
366		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 6,71 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 6,68 – 6,63 (m, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 29,2, 20,4 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,53 (q, J = 13,5, 11,7 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,08 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,22 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,13 (d, J = 6,3 Гц, 3H).</p>	723,3	Н/Д

367		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 – 9,00 (m, 2H), 8,85 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,67 – 8,57 (m, 2H), 7,91 (ddd, J = 5,0, 3,1, 0,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,85 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,06 – 3,88 (m, 1H), 3,84 – 3,68 (m, 2H), 3,65 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,53 (dt, J = 14,8, 9,7 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).</p>	795,3	Н/Д
368		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (d, J = 18,4 Гц, 2H), 8,85 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,63 (dd, J = 22,3, 7,3 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 6,82 (dq, J = 27,7, 5,5 Гц, 1H), 6,75 – 6,63 (m, 2H), 4,84 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,81 – 3,61 (m, 5H), 3,53 (q, J = 13,5, 12,8 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,15 – 1,96 (m, 6H), 1,42 (dd, J = 53,9, 5,5 Гц, 3H).</p>	767,2	Н/Д
369		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,7, 4,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,56 – 6,47 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,90 – 4,79 (m, 1H), 4,59 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 14,8, 5,2 Гц, 1H), 3,72 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 13,2, 9,8 Гц, 1H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,17 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 2,08 (d, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	799,2	Н/Д

370		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,20 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,79 – 6,64 (m, 4H), 4,99 (s, 1H), 4,85 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,54 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,81 (dd, J = 14,7, 6,2 Гц, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,3 Гц, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,27 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,19 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 2,12 (d, J = 6,0 Гц, 3H).</p>	799,2	Н/Д
371		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,91 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,64 (dt, J = 16,5, 5,8 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 4,5 Гц, 5H), 7,23 (dt, J = 8,8, 4,9 Гц, 1H), 6,76 – 6,60 (m, 2H), 4,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,56 (dt, J = 20,4, 9,0 Гц, 2H), 3,48 – 3,31 (m, 2H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,90 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,05 (s, 3H).</p>	785,2	Н/Д
372		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 9,10 – 9,04 (m, 2H), 8,86 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (dt, J = 7,9, 3,9 Гц, 2H), 6,78 – 6,64 (m, 2H), 4,96 – 4,81 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,38 – 4,26 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,8 Гц, 3H), 3,74 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,65 – 3,51 (m, 4H), 3,37 (d, J = 12,0 Гц, 4H), 3,27 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 3,10 (d, J = 43,0 Гц, 2H), 2,10 (d, J = 2,4 Гц, 3H).</p>	794,3	Н/Д

373		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 6,71 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,16 – 5,10 (m, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 3,36 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,72 – 1,50 (m, 6H).</p>	749,3	Н/Д
374		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,23 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,93 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 4,2 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,74 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,85 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,11 (d, J = 6,3 Гц, 3H).</p>	775,2	Н/Д
375		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,65 (td, J = 9,1, 3,2 Гц, 2H), 6,76 – 6,62 (m, 2H), 4,92 – 4,70 (m, 2H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 – 3,44 (m, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 3,03 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,04 (d, J = 5,4 Гц, 3H).</p>	786,2	Н/Д

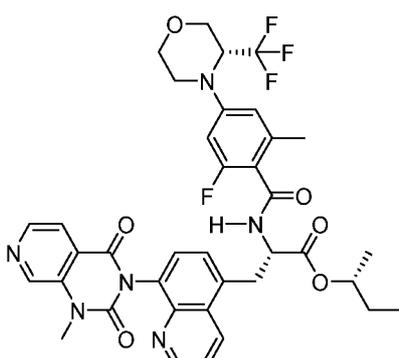
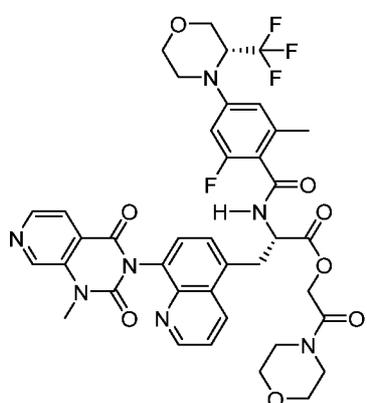
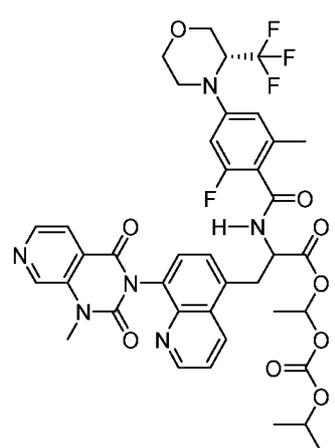
376		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 9,01 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 14,4, 6,8 Гц, 2H), 8,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 4,8, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (td, J = 9,4, 8,6, 5,8 Гц, 2H), 6,79 – 6,60 (m, 3H), 4,94 – 4,69 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (dt, J = 11,4, 6,2 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 – 3,45 (m, 3H), 3,36 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,12 – 2,92 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,04 (d, J = 4,7 Гц, 3H).</p>	800,2	Н/Д
377		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 9,01 – 8,94 (m, 1H), 8,84 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,91 (q, J = 3,7 Гц, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,0, 2,9 Гц, 2H), 6,80 – 6,62 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,20 – 4,05 (m, 3H), 3,95 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,79 – 3,60 (m, 5H), 3,54 (s, 2H), 3,36 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,66 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,51 – 1,35 (m, 2H), 0,89 (dd, J = 6,8, 2,3 Гц, 6H).</p>	751,3	Н/Д
378		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,23 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,87 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,71 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,1, 2,7 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 13,2, 6,7 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,24 – 5,12 (m, 1H), 4,91 – 4,76 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (t, J = 3,0 Гц, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,05 (d, J = 7,6 Гц, 3H).</p>	841,1	Н/Д

379		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,71 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,98 – 3,82 (m, 3H), 3,73 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,53 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 2,03 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,89 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 0,90 (d, J = 6,7 Гц, 6H).</p>	737,3	Н/Д
380		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,20 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,90 – 8,82 (m, 1H), 8,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,64 – 8,57 (m, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,7, 4,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 – 6,69 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,00 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,85 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,84 (dd, J = 14,6, 5,7 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,4 Гц, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,26 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,85 (q, J = 8,1 Гц, 4H), 2,11 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 2,04 (p, J = 7,5 Гц, 2H).</p>	797,3	Н/Д
381		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 – 8,95 (m, 2H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,71 (dd, J = 20,6, 7,9 Гц, 2H), 4,82 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,21 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 3,52 (d, J = 7,9 Гц, 4H), 3,36 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 1,5 Гц, 4H), 2,09 (d, J = 6,3 Гц, 3H).</p>	739,2	Н/Д

382		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,98 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (t, J = 4,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 6,81 – 6,57 (m, 2H), 4,84 (dt, J = 10,6, 6,3 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,07 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,5 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 14,4, 5,6 Гц, 2H), 3,53 (tt, J = 9,3, 5,5 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,55 (p, J = 6,8 Гц, 2H), 1,25 (d, J = 13,8 Гц, 14H), 0,83 (t, J = 6,5 Гц, 3H).</p>	821,4	Н/Д
383		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,77 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,16 (dd, J = 9,0, 3,5 Гц, 2H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,04 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,91 – 4,79 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,26 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,12 (d, J = 6,2 Гц, 3H).</p>	841,1	Н/Д
384		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,07 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 16,9, 6,9 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 6,79 – 6,65 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,16 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 4,08 – 3,90 (m, 4H), 3,79 – 3,48 (m, 8H), 3,37 (d, J = 11,6 Гц, 3H), 3,27 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,13 – 2,92 (m, 5H), 2,11 (d, J = 5,1 Гц, 3H), 1,94 (s, 2H).</p>	808,0	Н/Д

385		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (d, J = 16,1 Гц, 2H), 8,86 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,69 – 8,56 (m, 2H), 7,92 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 2H), 6,71 (dt, J = 24,9, 7,3 Гц, 3H), 4,84 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 5H), 3,61 – 3,43 (m, 2H), 3,36 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 2,34 (ddd, J = 20,9, 13,2, 7,6 Гц, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,81 (s, 4H), 1,74 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,57 (dd, J = 10,5, 4,6 Гц, 1H), 1,50 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 1,30 (tq, J = 20,3, 9,9, 9,4 Гц, 6H).</p>	835,0	Н/Д
386		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,06 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 8,86 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,92 (t, J = 4,6 Гц, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 3H), 6,73 – 6,62 (m, 2H), 5,06 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 4,95 – 4,77 (m, 3H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 2H), 3,73 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,66 (t, J = 2,0 Гц, 3H), 3,53 (qd, J = 14,9, 13,4, 6,7 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).</p>	766,6	Н/Д
387		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (s, 1H), 8,98 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 5,1, 2,5 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,74 – 6,61 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,75 (q, J = 6,7, 6,2 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,53 (q, J = 11,6 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,7 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,54 (dt, J = 29,8, 14,0, 7,1 Гц, 4H), 0,89 (t, J = 7,4 Гц, 3H), 0,82 (t, J = 7,5 Гц, 3H).</p>	751,3	Н/Д

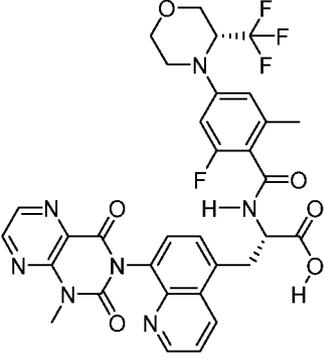
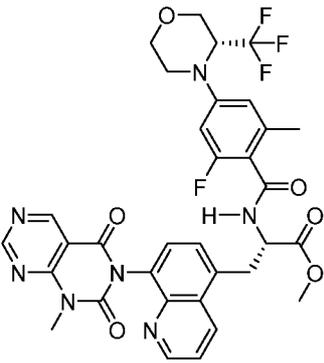
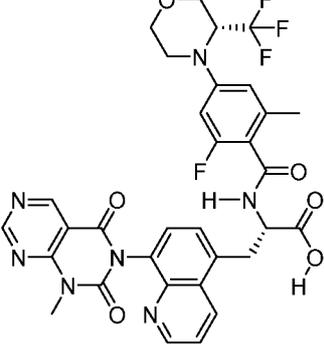
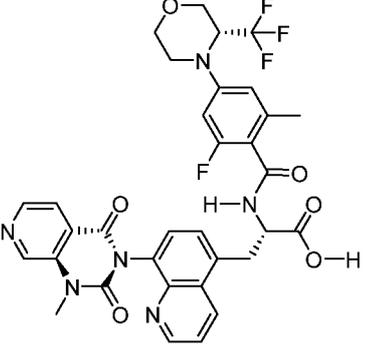
388		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,86 – 8,83 (m, 1H), 8,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,71 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,82 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,53 (q, J = 11,1, 10,3 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 0,87 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	737,2	Н/Д
389		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 9,26 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 4,1 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,04 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,85 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,76 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,08 (s, 4H), 2,13 (d, J = 5,0 Гц, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Гц, 6H).</p>	842,3	Н/Д
390		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (d, J = 19,3 Гц, 2H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (dt, J = 4,8, 2,1 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,72 – 7,60 (m, 2H), 6,75 – 6,57 (m, 2H), 4,84 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,94 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 3,76 – 3,59 (m, 5H), 3,54 (dd, J = 13,9, 10,1 Гц, 2H), 3,31 (dd, J = 36,7, 12,3 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,10 – 0,98 (m, 1H), 0,51 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 0,27 (d, J = 4,5 Гц, 2H).</p>	735,3	Н/Д

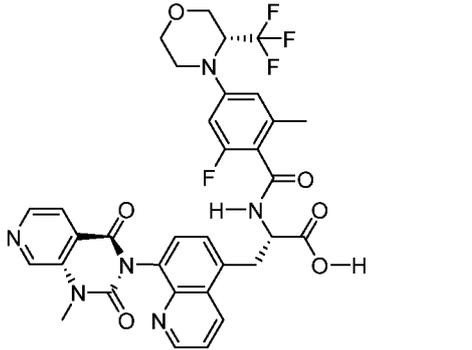
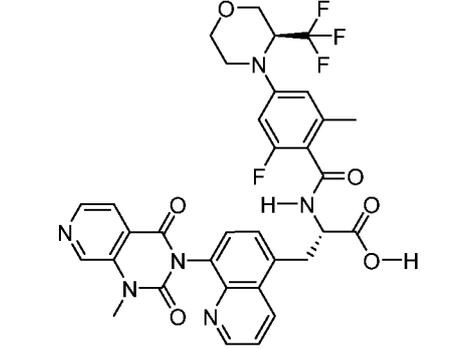
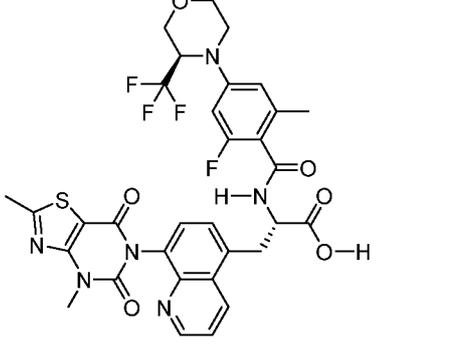
391		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,88 – 4,79 (m, 3H), 4,15 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,56 – 3,48 (m, 2H), 3,36 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 11,4 Гц, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 0,87 – 0,81 (m, 3H).</p>	737,2	Н/Д
392		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,06 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 8,86 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 9,5, 7,6 Гц, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 6,69 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,08 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,92 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 4,85 (d, J = 16,2 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,73 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,66 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 3,64 - 3,55 (m, 4H), 3,48 (dd, J = 23,3, 15,5 Гц, 5H), 3,36 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H).</p>	808,3	Н/Д
393		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (d, J = 16,9 Гц, 2H), 8,85 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,66 – 8,57 (m, 2H), 7,92 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,71 – 6,62 (m, 2H), 4,93 – 4,75 (m, 3H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 13,5 Гц, 6H), 3,53 (q, J = 14,6, 13,8 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,03 (d, J = 23,8 Гц, 3H), 1,57 – 1,31 (m, 3H), 1,25 (dd, J = 6,3, 2,9 Гц, 6H).</p>	811,3	Н/Д

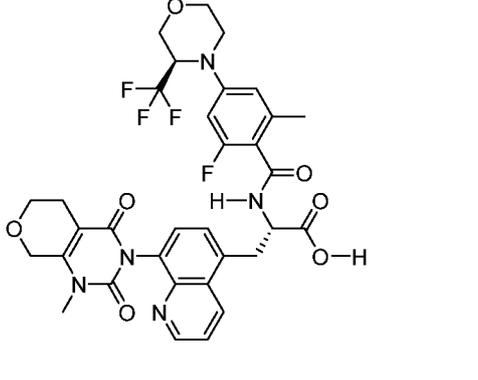
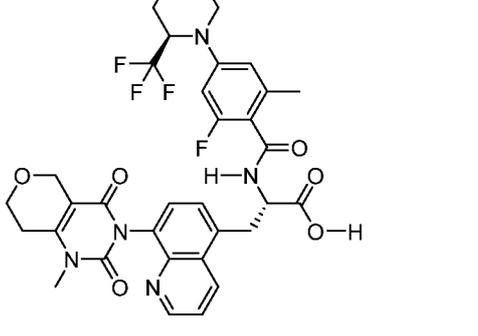
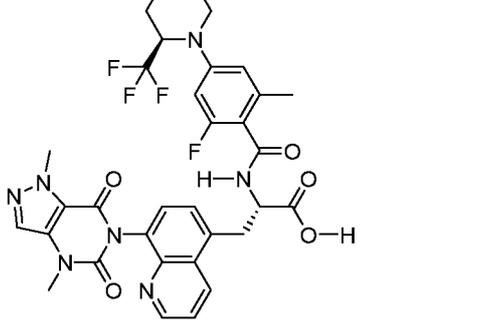
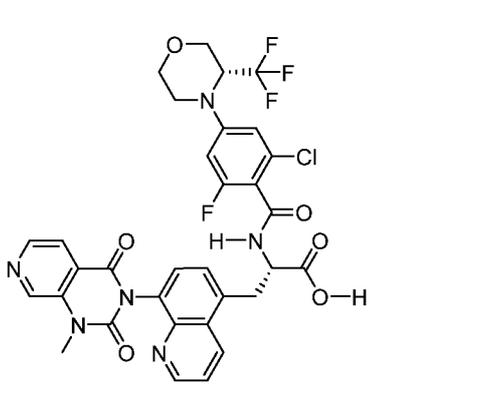
394		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 – 8,99 (m, 2H), 8,85 (t, J = 3,0 Гц, 1H), 8,62 (dd, J = 16,4, 6,9 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,9, 4,9 Гц, 2H), 6,66 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 13,3 Гц, 5H), 3,54 (t, J = 12,6 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,03 (d, J = 22,0 Гц, 3H), 1,84 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 1,76 (dd, J = 5,8, 2,0 Гц, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,53 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 1,48 – 1,41 (m, 3H), 1,36 (t, J = 8,1 Гц, 3H), 1,26 – 1,20 (m, 1H).</p>	851,3	Н/Д
395		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,14 – 9,00 (m, 2H), 8,86 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,63 – 8,54 (m, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,77 – 6,66 (m, 2H), 4,88 (dd, J = 20,8, 9,6 Гц, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,56 (dd, J = 23,8, 12,5 Гц, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 3H), 3,32 – 3,17 (m, 3H), 2,94 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (t, J = 16,7 Гц, 2H), 1,67 – 1,52 (m, 3H), 1,33 (d, J = 12,7 Гц, 1H).</p>	792,3	Н/Д
396		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,86 (t, J = 3,0 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,65 – 8,57 (m, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 17,1, 7,8 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 15,0, 5,8 Гц, 2H), 6,75 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,99 (s, 4H), 4,88 – 4,86 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,84 – 3,69 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,26 (t, J = 12,9 Гц, 1H), 2,14 (d, J = 5,4 Гц, 3H).</p>	799,2	Н/Д

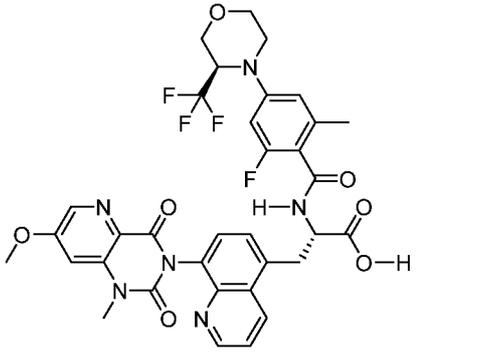
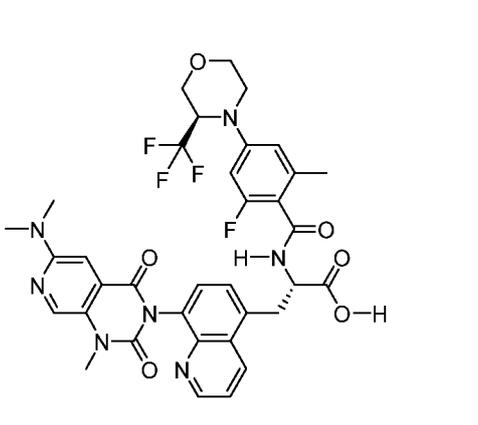
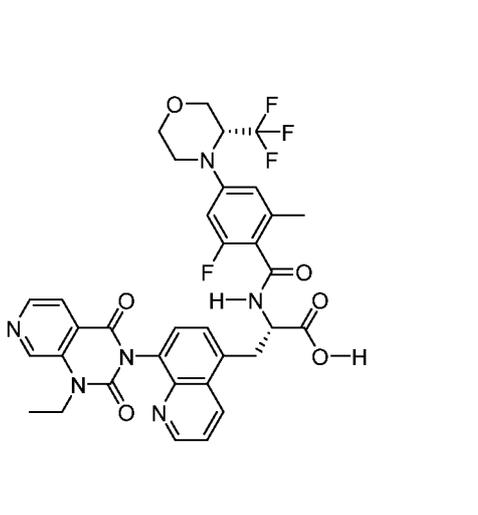
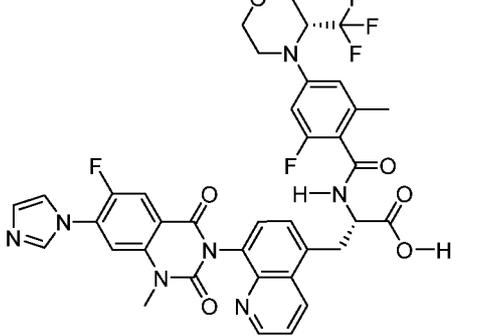
397		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (dt, J = 25,0, 12,6 Гц, 3H), 7,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 6,73 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,36 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,32 – 3,12 (m, 1H), 2,08 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,32 (s, 9H).</p>	843,1	Н/Д
398		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,88 – 8,81 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,61 (ddd, J = 4,4, 2,1, 1,3 Гц, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (dt, J = 7,8, 3,3 Гц, 2H), 6,70 (dd, J = 13,0, 2,3 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,3, 3,7 Гц, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,69 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 3,57 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,53 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H).</p>	695,2	Н/Д
399		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11-12,65 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,85 – 8,83 (m, 1H), 8,73 – 8,65 (m, 1H), 8,61 (ddd, J = 4,4, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 6,69 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,88 – 4,80 (m, 1H), 4,77 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 2H), 3,57 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 3,35 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,03 (d, J = 2,5 Гц, 3H).</p>	681,2	0,1

400		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 9,00 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,88 – 8,80 (m, 2H), 8,66 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (td, J = 5,8, 5,3, 2,6 Гц, 2H), 7,61 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,74 – 6,59 (m, 2H), 4,88 – 4,78 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,77 – 3,64 (m, 5H), 3,57 (d, J = 2,2 Гц, 5H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H).</p>	695,2	Н/Д
401		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,95 – 8,76 (m, 3H), 8,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 3H), 6,74 – 6,56 (m, 2H), 4,90 – 4,72 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,75 (t, J = 13,4 Гц, 2H), 3,57 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,35 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H).</p>	681,2	0,1
402		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 8,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 4,87 – 4,72 (m, 3H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).</p>	681,2	0,1
403		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,92 – 8,86 (m, 2H), 8,73 – 8,68 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 6,74 – 6,64 (m, 2H), 4,90 – 4,79 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,5 Гц, 1H), 3,80 – 3,65 (m, 5H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (t, J = 13,9, 7,6, 2,5 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,05 (s, 3H).</p>	696,8	Н/Д

404		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 – 8,83 (m, 3H), 8,75 – 8,67 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 6,73 – 6,62 (m, 2H), 4,89 – 4,75 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,7, 3,5 Гц, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), 3,35 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,03 (d, J = 2,4 Гц, 3H).</p>	682,7	0,1
405		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 9,26 – 9,18 (m, 1H), 8,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,91 – 8,84 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 6,76 – 6,64 (m, 2H), 4,88 – 4,80 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 2,04 (s, 3H).</p>	696,8	Н/Д
406		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 9,25 – 9,18 (m, 1H), 8,91 – 8,82 (m, 2H), 8,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 6,75 – 6,60 (m, 2H), 4,90 – 4,74 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58 – 3,40 (m, 2H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).</p>	682,2	0,08
407		<p>¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,84 – 8,72 (m, 2H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,44 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,37 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 11,3, 3,5 Гц, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,50 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H).</p>	681,2	0,162

408		<p>1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,83 – 8,72 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,38 (dd, J = 13,4, 2,4 Гц, 1H), 5,13 – 5,02 (m, 1H), 4,30 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,12 (dd, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 11,2, 3,5 Гц, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,72 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 – 3,59 (m, 1H), 3,51 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H).</p>	681,2	0,049
409		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,21-12,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,87 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,4 Гц, 1H), 8,71 – 8,65 (m, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J = 5,0, 3,4, 0,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 6,70 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,83 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,2, 3,6 Гц, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,66 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 14,7, 10,6 Гц, 1H), 3,35 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,08 – 2,01 (m, 3H).</p>	681,2	0,401
410		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,91 – 8,82 (m, 2H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 6,72 – 6,61 (m, 2H), 4,92 – 4,71 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,59 – 3,40 (m, 2H), 3,35 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,26 (t, 1H), 2,86 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 2,01 (d, 3H).</p>	701,7	0,054

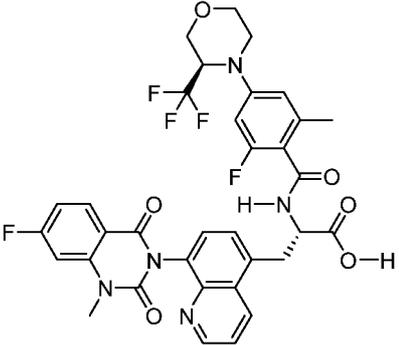
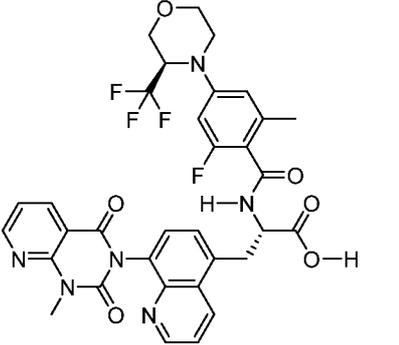
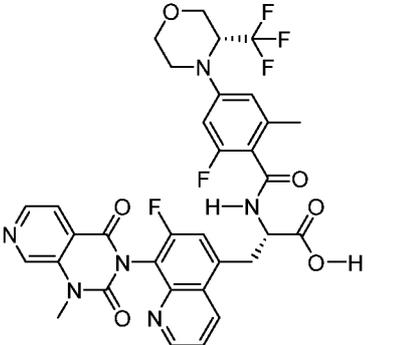
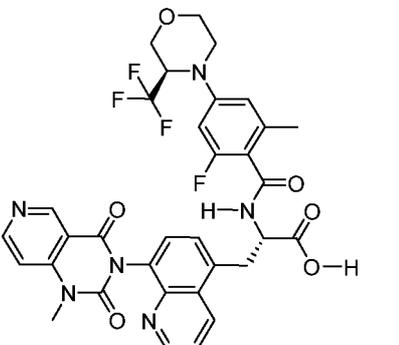
411		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 – 8,82 (m, 2H), 8,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,68 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,84 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,78 – 4,72 (m, 1H), 4,71 – 4,61 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,73 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 3,55 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,50 – 3,38 (m, 1H), 3,35 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,34 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 2,03 (s, 3H).</p>	686,2	0,06
412		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 – 8,82 (m, 2H), 8,64 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,68 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,88 – 4,79 (m, 1H), 4,79 – 4,70 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,73 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 3,55 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (t, J = 13,0 Гц, 1H), 2,87 – 2,68 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).</p>	686,2	0,091
413		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,67 (td, J = 8,1, 4,9 Гц, 3H), 6,73 – 6,60 (m, 2H), 4,90 – 4,71 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,74 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,50 (ddd, J = 35,8, 13,4, 9,9 Гц, 2H), 3,37 (d, J = 2,3 Гц, 4H), 3,25 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H).</p>	684,3	0,529
414		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 9,05 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,76 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (p, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 7,7, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 6,91 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,92 (ч, J = 7,9 Гц, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,7, 3,6 Гц, 1H), 3,86 – 3,69 (m, 2H), 3,60 – 3,34 (m, 3H), 3,25 (t, J = 12,2 Гц, 1H).</p>	701,1	0,048

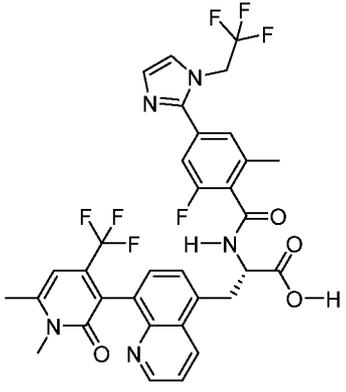
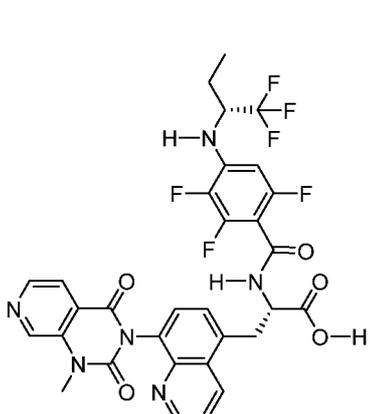
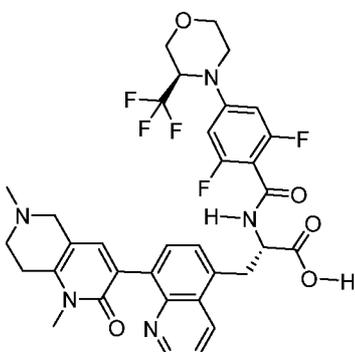
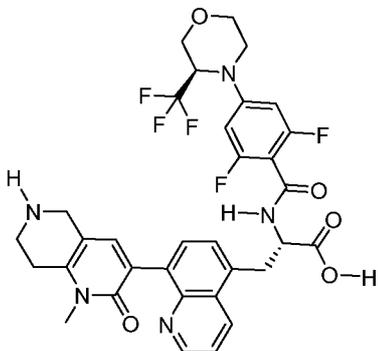
415		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,34 – 8,30 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 6,73 – 6,62 (m, 2H), 4,90 – 4,73 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,62 – 3,41 (m, 5H), 3,35 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,26 (t, 1H), 2,03 (s, 3H).</p>	711,3	0,091
416		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 – 8,82 (m, 2H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,04 (t, J = 2,5 Гц, 1H), 6,72 – 6,62 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,79 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 3,60 – 3,53 (m, 4H), 3,47 (dd, J = 23,9, 11,6 Гц, 1H), 3,35 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,02 (s, 3H).</p>	724,2	0,126
417		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,12-12,64 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,85 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 6,69 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,84 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 4,27 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,54 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,35 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Гц, 3H).</p>	695,3	0,117
418		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,94 (s, 1H), 8,87 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 4,90 – 4,72 (m, 3H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,50 (dt, J = 33,6, 12,1 Гц, 3H), 3,35 (d, J = 13,4</p>	764,4	0,104

		Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,04 (s, 3H).		
419		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,85 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 3H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,21 (dd, J = 13,7, 5,4 Гц, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,82 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,66 (d, J = 2,9 Гц, 3H), 3,48 (dd, J = 14,7, 10,9 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H).	676,2	0,369
420		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 8,68 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2, 4,8 Гц, 3H), 6,71 – 6,61 (m, 2H), 4,88 – 4,73 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,97 – 3,92 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,63 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 3,56 (dd, J = 13,0, 2,7 Гц, 1H), 3,46 (dd, J = 14,6, 10,8 Гц, 1H), 3,35 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H).	699,1	0,116
421		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,31-12,61 (s, 1H), 11,90 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,87 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,69 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,84 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 3,54 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 3,46 (t, J = 12,8 Гц, 1H), 3,35 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,04 (s, 3H).	667,2	0,191
422		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,10-12,83, (s, 1H), 9,01 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,00 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 12,1, 6,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,78 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,92 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,55	720,1	0,231

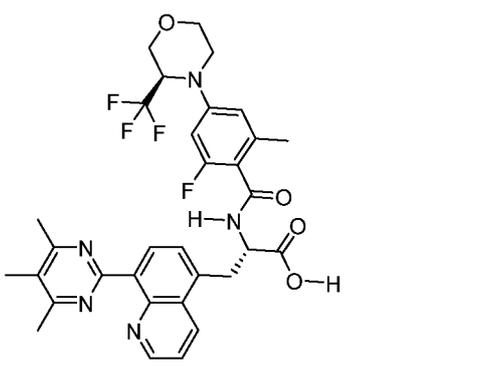
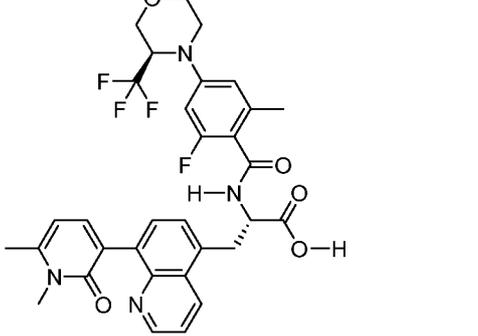
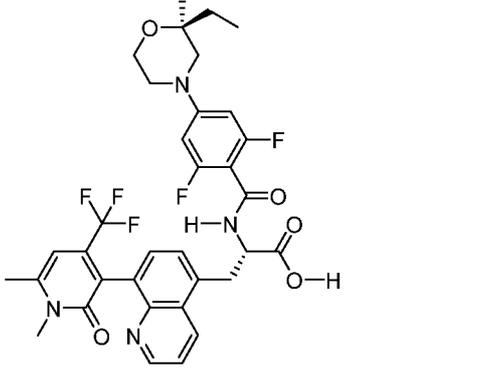
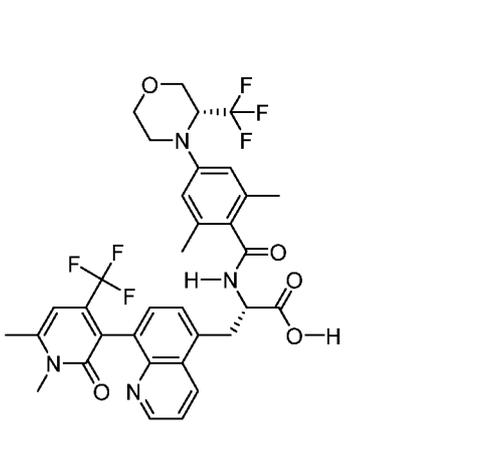
		(s, 3H), 3,44 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,26 (d, J = 12,7 Гц, 1H).		
423		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,01 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,87 – 8,82 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,21 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,96 – 4,86 (m, 1H), 4,76 – 4,65 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,62 – 3,39 (m, 6H), 3,24 (t, J = 12,3 Гц, 1H).</p>	702,2	0,08
424		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,67 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 6,78 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,92 (dd, J = 10,0, 3,4 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,50 (dt, J = 42,0, 12,4 Гц, 3H), 3,24 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H).</p>	700,1	0,15
425		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,93 – 8,81 (m, 3H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,4, 4,2 Гц, 2H), 6,73 – 6,61 (m, 2H), 4,91 – 4,71 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,63 (t, J = 1,8 Гц, 3H), 3,50 (ddd, J = 33,4, 13,8, 10,0 Гц, 2H), 3,35 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).</p>	695,2	0,185
426		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (s, 1H), 8,90 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,51 – 8,44 (m, 1H), 7,91 (t, J = 3,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 6,82 – 6,68 (m, 3H), 6,65 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,97 – 4,73 (m, 4H), 4,15 (dd, J = 12,7, 7,7 Гц, 2H), 4,03 – 3,87 (m, 3H), 3,84 – 3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,59 – 3,40 (m, 2H), 3,40 – 3,16 (m, 3H), 2,01 (s, 3H).</p>	699,2	0,096

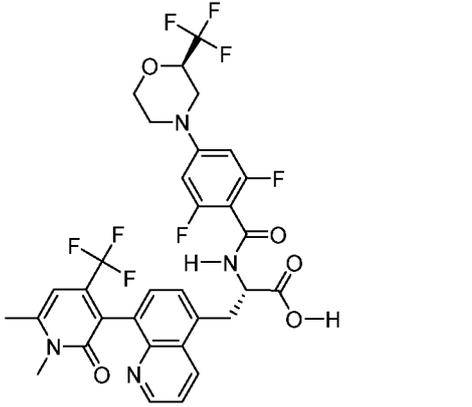
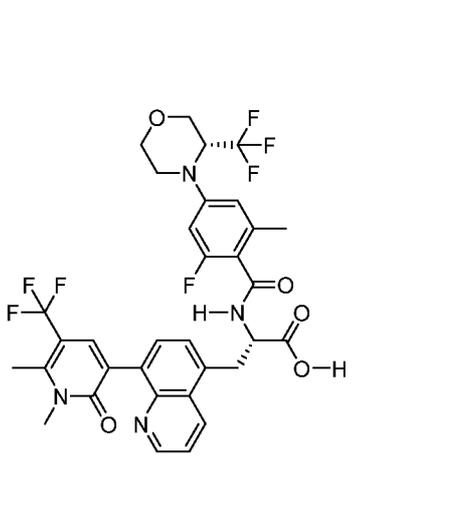
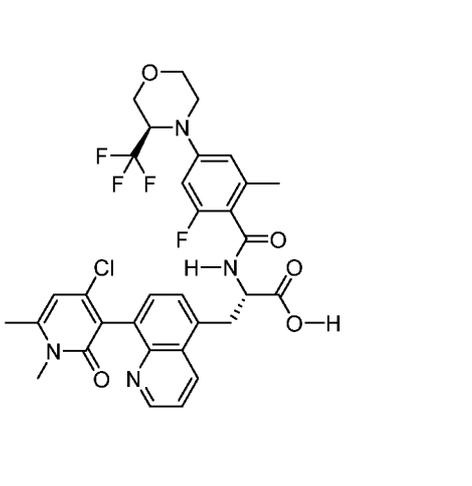
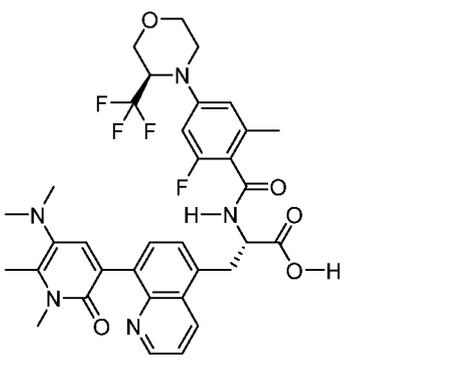
427		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,88 – 8,83 (m, 2H), 8,49 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 6,73 – 6,60 (m, 2H), 4,81 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,68 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 3,60 – 3,42 (m, 5H), 3,35 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,02 (d, J = 7,4 Гц, 3H).</p>	699,2	0,355
428		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,01 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 4,2, 1,4 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,97 – 4,86 (m, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 4H), 3,75 (dd, J = 14,4, 4,4 Гц, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58 – 3,39 (m, 3H), 3,25 (t, J = 11,2 Гц, 1H).</p>	715,3	0,18
429		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,88 – 8,84 (m, 2H), 8,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,29 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,72 – 6,63 (m, 2H), 4,89 – 4,73 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 4H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,60 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 3,58 – 3,41 (m, 2H), 3,35 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H).</p>	711,4	0,162
430		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (s, 1H), 9,01 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,91 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,54 – 8,41 (m, 1H), 7,74 (q, J = 7,8 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,98 – 4,85 (m, 1H), 4,73 (tt, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,7, 3,7 Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (d, J = 14,8 Гц, 2H), 3,30 – 3,17 (m, 1H).</p>	703,8	0,469

431		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,86 – 8,83 (m, 1H), 8,70 – 8,65 (m, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,75 – 7,72 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 6,72 – 6,63 (m, 2H), 4,89 – 4,80 (m, 1H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,97 – 3,91 (m, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 2H), 3,61 – 3,53 (m, 3H), 3,53 – 3,42 (m, 1H), 3,35 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 15,6 Гц, 2H), 2,03 (s, 3H).</p>	698,2	0,094
432		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 8,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 4,87 – 4,72 (m, 3H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).</p>	681,2	0,11
433		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,07 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 8,2, 3,2 Гц, 2H), 8,69 (dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 8,63 (dd, J = 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 7,69 (td, J = 9,8, 9,3, 3,4 Гц, 2H), 6,79 – 6,60 (m, 2H), 4,81 (dtd, J = 12,0, 7,6, 3,7 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 3,6 Гц, 1H), 3,83 (dd, J = 14,7, 3,9 Гц, 1H), 3,77 – 3,64 (m, 4H), 3,64 – 3,41 (m, 2H), 3,35 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,04 (d, J = 7,5 Гц, 3H).</p>	699,2	0,076
434		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,95 – 8,76 (m, 3H), 8,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 3H), 6,74 – 6,56 (m, 2H), 4,90 – 4,72 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,75 (t, J = 13,4 Гц, 2H), 3,57 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,35 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H).</p>	681,2	0,103

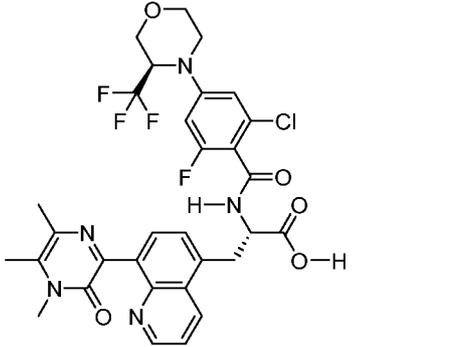
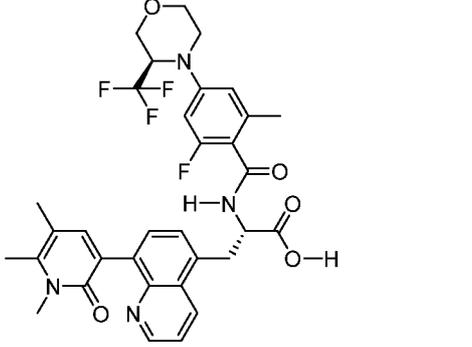
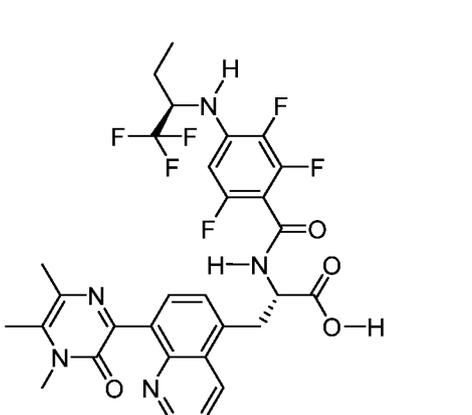
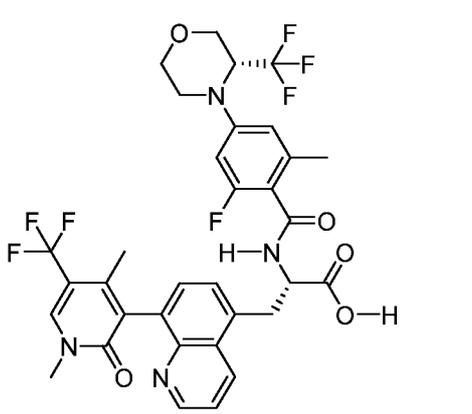
435		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,23 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8,82 (dt, J = 4,0, 1,9 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,55 (m, 3H), 7,42 (ddd, J = 24,4, 15,8, 6,8 Гц, 4H), 6,55 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 5,24 – 5,16 (m, 2H), 4,90 – 4,80 (m, 1H), 3,86 – 3,70 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,51 – 3,32 (m, 2H), 2,53 (s, 4H), 2,18 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,10 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 1,52 – 1,43 (m, 3H), 0,85 (t, J = 6,6 Гц, 4H).</p>	690,2	0,524
436		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 – 8,80 (m, 1H), 8,75 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (dt, J = 5,3, 3,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 2,2 Гц, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 6,39 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 6,30 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,75 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,66 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,44 (dd, J = 14,6, 10,8 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,85 – 1,68 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 15,8, 8,1 Гц, 1H), 1,01 – 0,87 (m, 3H).</p>	653,3	0,076
437		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,86 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,68 (dd, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,56 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 6,76 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,98 – 4,85 (m, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 1H), 4,31 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 4,21 – 4,06 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,81 – 3,66 (m, 3H), 3,61 – 3,47 (m, 4H), 3,47 – 3,36 (m, 3H), 3,31 – 3,06 (m, 3H), 2,97 (s, 3H).</p>	686,3	0,261
438		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,11 (s, 2H), 8,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,88 – 8,82 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,55 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 6,76 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,96 – 4,86 (m, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 1H), 4,17 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,73 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,51 – 3,46 (m, 4H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 3,25 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 2H).</p>	672,3	0,291

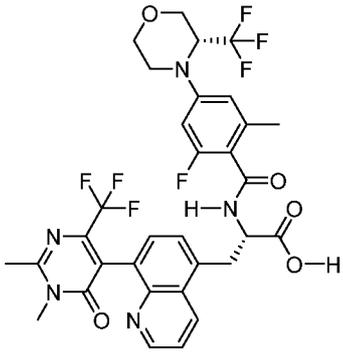
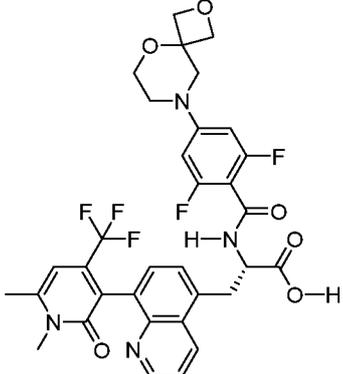
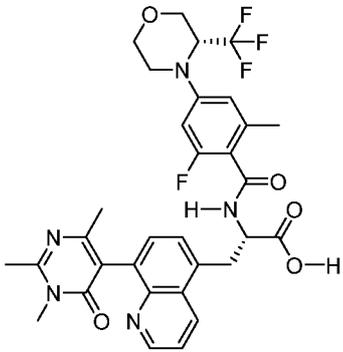
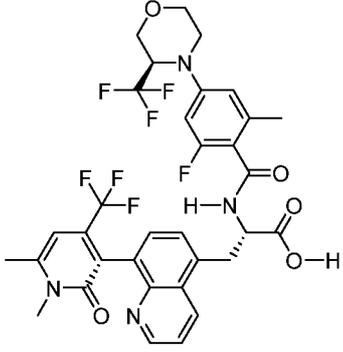
439		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,93 – 8,80 (m, 1H), 8,75 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (dt, J = 5,3, 3,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 2,2 Гц, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 6,39 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 6,30 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,75 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,66 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,44 (dd, J = 14,6, 10,8 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,85 – 1,68 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 15,8, 8,1 Гц, 1H), 1,01 – 0,87 (m, 3H).</p>	653,3	0,049
440		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,18-12,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 18,1, 9,8 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 4,90 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,71 (t, J = 14,1 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,45 – 3,33 (m, 1H), 3,25 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 2,62 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 1,86 (d, J = 10,0 Гц, 3H).</p>	646,3	0,25
441		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,76 (dd, J = 7,8, 2,7 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,42 (dd, J = 11,9, 4,3 Гц, 2H), 4,69 (tt, J = 9,9, 5,6 Гц, 1H), 3,77 – 3,62 (m, 3H), 3,56 (dt, J = 11,9, 5,6 Гц, 6H), 3,49 (s, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,84 (p, J = 5,9 Гц, 2H).</p>	645,2	0,412
442		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 – 8,82 (m, 1H), 8,73 – 8,63 (m, 2H), 7,73 – 7,58 (m, 2H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 6,41 – 6,32 (m, 2H), 6,28 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 3H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,89 – 1,79 (m, 3H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	614,3	0,227

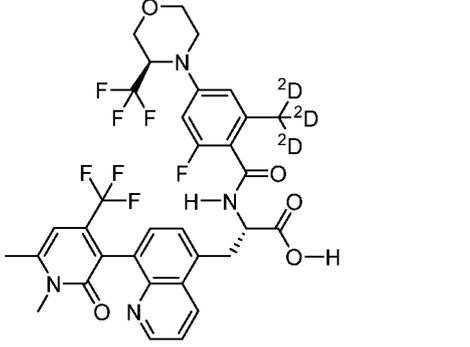
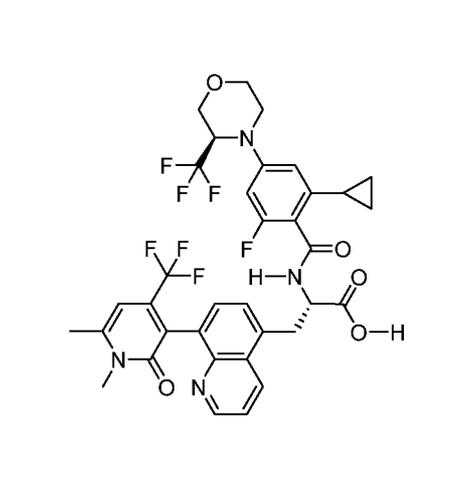
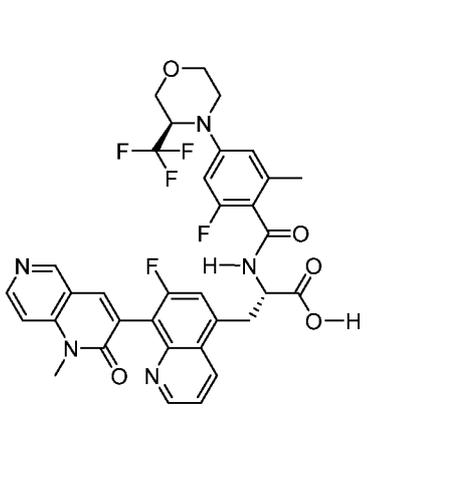
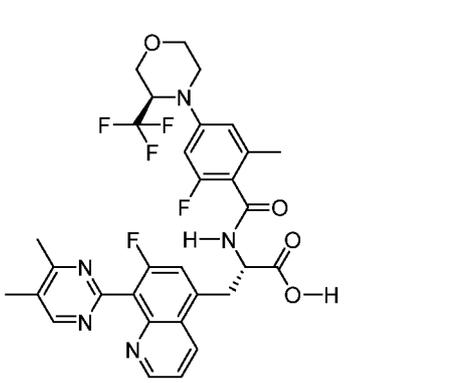
443		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,44 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 9,36 – 9,27 (m, 1H), 8,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 7,96 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,63 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 4,86 – 4,76 (m, 3H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,53 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,32 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,24 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,69 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).</p>	626,2	0,714
444		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,91 – 8,78 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,72 – 6,61 (m, 2H), 6,31 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,89 – 4,70 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,2, 3,6 Гц, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,50 (s, 4H), 3,47 – 3,18 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).</p>	627,1	0,161
445		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 – 8,77 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 7,74 – 7,52 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 7,4, 3,3 Гц, 1H), 6,69 – 6,48 (m, 3H), 4,75 – 4,59 (m, 1H), 3,77 – 3,56 (m, 3H), 3,55 – 3,33 (m, 4H), 3,19 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 3,17 – 3,03 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,66 (dq, J = 14,8, 7,4 Гц, 1H), 1,40 (dq, J = 14,6, 7,4 Гц, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,83 (t, J = 7,5 Гц, 3H).</p>	673,2	0,984
446		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,92 (s, 1H), 8,80 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 11,0, 7,2 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 6,54 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,84 – 4,63 (m, 2H), 4,12 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,80 (d, J = 15,7 Гц, 1H), 3,71 (d, J = 15,7 Гц, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,49 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 3,31 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,93 (d, J = 6,7 Гц, 6H).</p>	691,2	0,318

447		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,84 – 8,77 (m, 1H), 8,68 – 8,59 (m, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 7,4, 4,0 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 11,5, 4,1 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 3H), 3,53 – 3,37 (m, 4H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).</p>	699,2	0,271
448		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,07-12,69 (s, 1H), 8,87 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,66 (d, J = 16,6 Гц, 2H), 4,83 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 13,7, 10,4 Гц, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 3,35 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).</p>	695,1	0,307
449		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8,83 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,65 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 7,3, 4,5 Гц, 1H), 6,70 – 6,61 (m, 2H), 6,49 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,79 (dtd, J = 19,1, 11,2, 9,8, 5,4 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 3,6 Гц, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 4H), 3,45 (d, J = 3,3 Гц, 3H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,24 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,98 (d, J = 6,2 Гц, 3H).</p>	661,1	0,092
450		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,67 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 4,82 (dt, J = 10,8, 5,4 Гц, 1H), 4,79 – 4,70 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,53 (s, 4H), 3,44 (dd, J = 14,6, 10,2 Гц, 1H), 3,34 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,29 – 3,20 (m,</p>	670,3	1,02

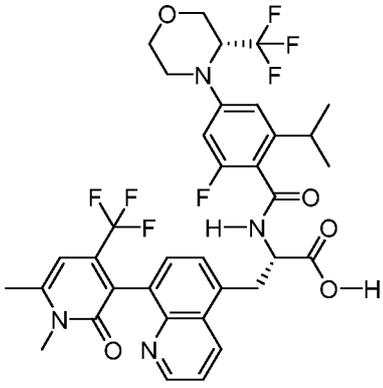
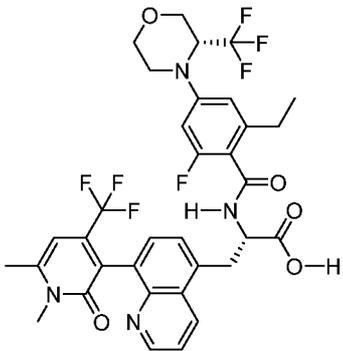
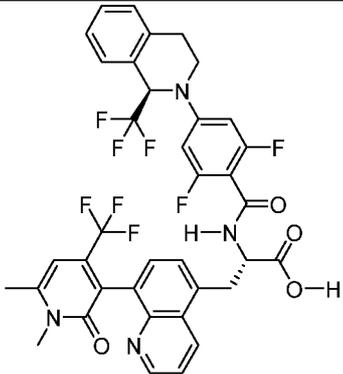
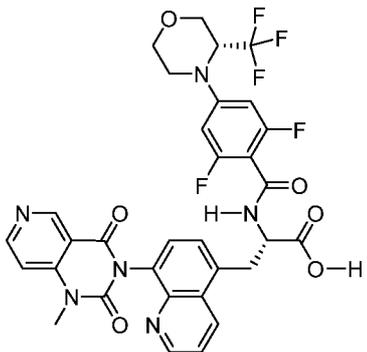
		1H), 2,66 (s, 6H), 2,53 (s, 4H), 2,03 (s, 3H).		
451		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 8,87 – 8,78 (m, 2H), 8,12 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,81 – 7,65 (m, 2H), 7,57 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,70 – 6,60 (m, 2H), 4,88 – 4,73 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,6, 3,7 Гц, 1H), 3,84 (dd, J = 14,4, 3,9 Гц, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 3,45 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 3,41 – 3,29 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 1,98 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 1,82 (d, J = 12,7 Гц, 3H).</p>	661,1	0,208
452		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,40 (dd, J = 10,7, 2,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 4,87 – 4,79 (m, 1H), 4,73 (ddd, J = 10,1, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 3,6 Гц, 1H), 3,73 (dt, J = 12,0, 2,9 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 14,6, 4,4 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 12,0, 3,5 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 14,6, 10,0 Гц, 1H), 3,35 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,06 (d, J = 8,9 Гц, 3H).</p>	660,2	0,232
453		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,88 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,82 – 8,70 (m, 2H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,69 – 6,60 (m, 2H), 4,90 – 4,77 (m, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 14,3, 4,3 Гц, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 4H), 3,44 (dd, J = 14,5, 10,2 Гц, 1H), 3,03 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,41 (m, 3H).</p>	640,2	0,677

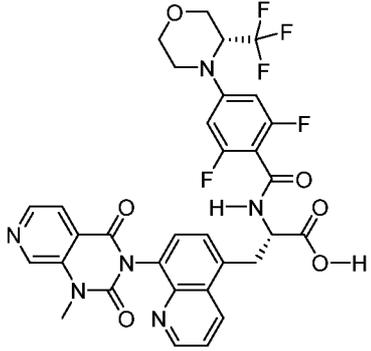
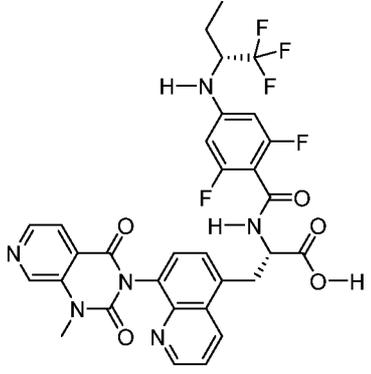
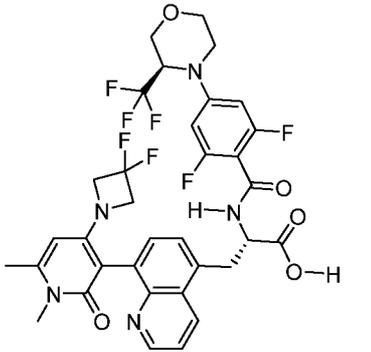
454		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,92 – 8,83 (m, 1H), 8,78 – 8,67 (m, 1H), 7,77 – 7,58 (m, 3H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 4,98 – 4,86 (m, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).</p>	663,2	0,14
455		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (dd, J = 17,1, 6,7 Гц, 2H), 8,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95 – 7,54 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,66 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,57 (d, J = 3,2 Гц, 3H), 3,51 – 3,16 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).</p>	641,2	0,211
456		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,75 (d, J = 18,6 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,83 (dd, J = 12,3, 6,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,68 (dd, J = 9,0, 4,8 Гц, 1H), 4,38 – 4,36 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 14,5, 4,5 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 14,5, 9,9 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,83 – 1,70 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	636,2	0,248
457		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,07-12,67 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 8,3, 5,2 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,75-7,59 (s, 2H), 7,56-7,47 (s, 1H), 6,71 – 6,57 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,82 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,70 (t, J = 14,2 Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,51 (d, J = 2,7 Гц, 3H), 3,33 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,25 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,83 (d, J = 12,7 Гц, 3H).</p>	695,2	0,238

458		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,24-12,52 (s, 1H), 8,88 – 8,77 (m, 2H), 8,67 – 8,59 (m, 1H), 7,62 (ddd, J = 17,7, 8,6, 5,0 Гц, 2H), 7,49 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 6,72 – 6,59 (m, 2H), 4,83 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,9, 3,6 Гц, 1H), 3,73 (q, J = 12,6, 11,1 Гц, 2H), 3,53 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 3,3 Гц, 3H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,34 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).</p>	696,2	0,09
459		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,73 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 11,5, 4,1 Гц, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,70 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 4,41 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 3,82 – 3,61 (m, 3H), 3,57 – 3,34 (m, 6H), 3,15 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H).</p>	673,2	2,066
460		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,31-12,56 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 8,3, 6,2 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 17,8, 10,3 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,66 – 6,59 (m, 2H), 4,88 – 4,73 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,81 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 3,53 (dd, J = 12,1, 8,6 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 3,3 Гц, 3H), 3,34 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,24 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,96 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 1,92 (s, 3H).</p>	642,2	0,15
461		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,93 – 8,75 (m, 2H), 8,61 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,72 – 6,61 (m, 2H), 6,54 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,68 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,65 (m, 3H), 3,49 (d, J = 3,3 Гц, 4H), 3,30 (dd, J = 33,7, 11,9 Гц, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,98 (d, J = 3,0 Гц, 3H).</p>	695,2	0,093

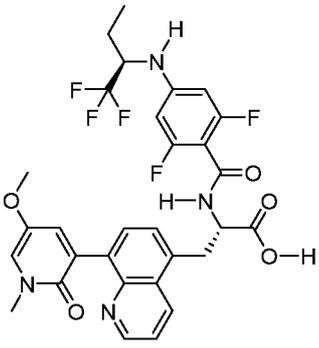
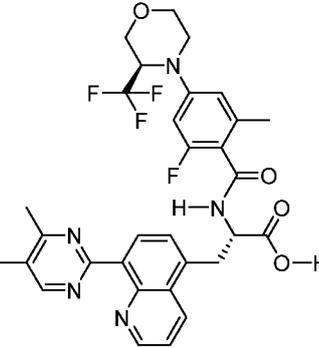
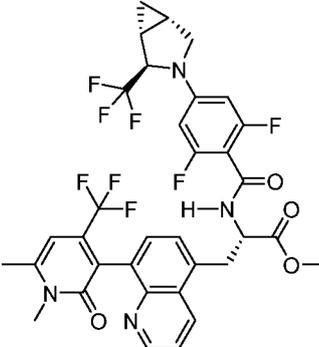
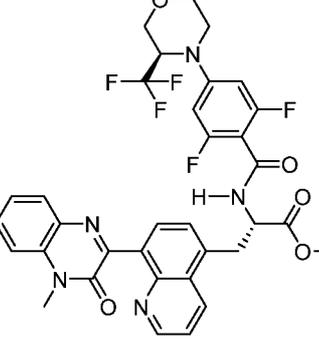
462		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 – 8,77 (m, 2H), 8,66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,71 – 6,60 (m, 2H), 6,55 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,89 – 4,69 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 4H), 3,41 – 3,30 (m, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).</p>	698,1	0,102
463		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (dd, J = 8,0, 2,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,74 – 8,65 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,62 (ddd, J = 12,8, 4,2, 2,2 Гц, 1H), 6,57 – 6,53 (m, 1H), 6,18 (dd, J = 13,7, 2,2 Гц, 1H), 4,93 – 4,71 (m, 2H), 4,13 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,6 Гц, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 3,58 – 3,39 (m, 5H), 3,35 – 3,17 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,87 – 1,68 (m, 1H), 0,71 (dd, J = 8,2, 3,5 Гц, 2H), 0,65 – 0,51 (m, 1H).</p>	721,2	0,205
464		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,88 – 8,82 (m, 2H), 8,80 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,70 – 7,52 (m, 2H), 6,73 – 6,62 (m, 2H), 4,90 – 4,72 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,85 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 13,7, 10,4 Гц, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 3,40 – 3,31 (m, 1H), 3,26 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,04 (d, J = 6,4 Гц, 3H).</p>	682,1	0,13
465		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 – 8,77 (m, 2H), 8,69 – 8,56 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,75 – 6,62 (m, 2H), 4,83 (dd, J = 8,9, 3,4 Гц, 1H), 4,75 (ddd, J = 11,7, 8,1, 3,9 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,54 (td, J = 11,6, 3,3 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 14,5, 10,8 Гц, 1H), 3,35 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,24 (t,</p>	630,1	1,527

		J = 12,4 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).		
466		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 – 8,72 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 2H), 7,44 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 6,58 – 6,44 (m, 3H), 4,75 (dd, J = 19,5, 9,1 Гц, 1H), 3,81 – 3,56 (m, 3H), 3,56 – 3,25 (m, 4H), 3,19 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 0,66 (d, J = 38,0 Гц, 4H).	653,2	0,581
467		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,14-12,59 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 4,4, 1,4 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,61 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,74 – 6,55 (m, 2H), 4,83 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,78 – 4,70 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,41 (dd, J = 14,5, 10,5 Гц, 1H), 3,34 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,24 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).	628,2	0,238
468		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,90 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,43 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 11,5, 4,4 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,69 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 4,29 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,73 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 11,9, 4,3 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,46 (s, 1H), 3,38 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,23 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	713,3	0,189
469		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,20 (s, 1H), 8,88 – 8,84 (m, 1H), 8,83 – 8,78 (m, 1H), 8,69 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 6,71 – 6,61 (m, 2H), 4,92 – 4,70 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,2, 3,6 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,60 – 3,50 (m, 1H),	664,4	0,103

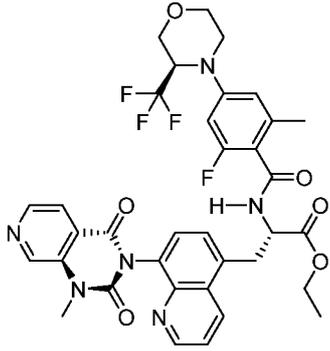
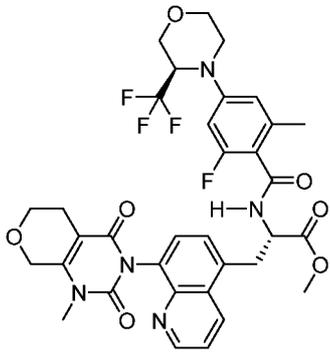
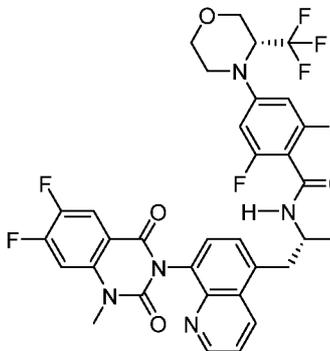
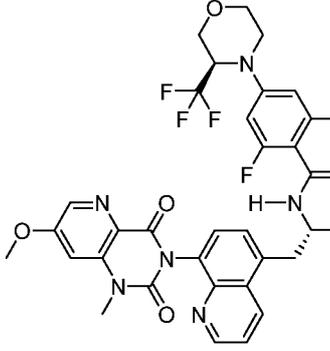
		3,43 (dd, J = 14,5, 10,5 Гц, 1H), 3,34 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H).		
470		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,92 (dd, J = 8,0, 4,6 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,73 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,74 (q, J = 12,2, 10,6 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,72 (t, J = 14,4 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 3,46 – 3,17 (m, 2H), 2,84 (dq, J = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,05 (dt, J = 11,2, 5,8 Гц, 6H).	723,2	0,181
471		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (dd, J = 12,2, 6,2 Гц, 2H), 8,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,73 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,94 – 4,66 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,72 (t, J = 14,9 Гц, 2H), 3,63 – 3,31 (m, 5H), 3,27 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,06 – 0,90 (m, 3H).	709,2	0,179
472		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,94 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,78 – 7,54 (m, 3H), 7,48 (t, J = 9,3 Гц, 2H), 7,34 (dq, J = 16,4, 7,8 Гц, 3H), 6,82 (dd, J = 12,1, 3,7 Гц, 2H), 6,56 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,00 (q, J = 7,9 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,71 (dt, J = 12,2, 5,8 Гц, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,01 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H).	745,2	0,331
473		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 9,02 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,86 (t, J = 4,7 Гц, 2H), 8,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 – 7,47 (m, 3H), 6,78 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,91 (dd, J = 8,8, 3,6 Гц, 1H), 4,71 (dt, J = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,6, 3,7 Гц, 1H), 3,86 – 3,70 (m, 3H), 3,62 – 3,38 (m, 7H), 3,35 – 3,14 (m, 1H).	685,4	0,196

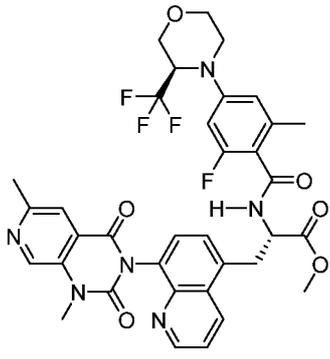
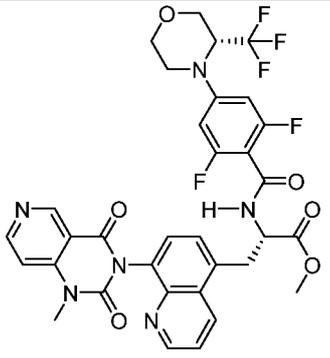
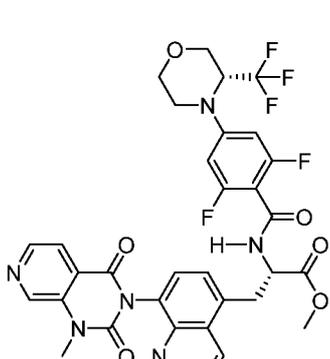
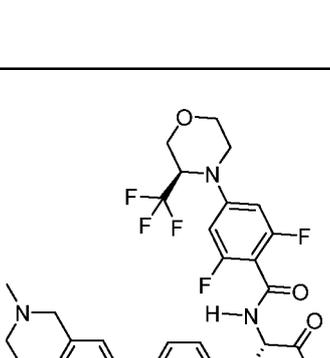
474		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,24-12,63 (bs, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,02 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 5,0, 2,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,78 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 4,91 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 – 3,40 (m, 3H), 3,26 (d, J = 12,4 Гц, 1H).</p>	685,3	0,112
475		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (s, 1H), 9,02 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,68 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 6,80 (dd, J = 17,6, 12,4 Гц, 5H), 4,93 (ddt, J = 17,8, 8,9, 4,6 Гц, 2H), 4,78 – 4,55 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 12,8, 4,3 Гц, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 3H), 3,75 (dd, J = 14,4, 4,2 Гц, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,54 (td, J = 14,7, 13,3, 9,5 Гц, 4H), 3,44 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,31 – 3,14 (m, 2H).</p>	657,2	0,157
476		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (dd, J = 18,2, 8,5 Гц, 1H), 9,02 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,92 (dd, J = 10,8, 8,3 Гц, 1H), 7,93 (dt, J = 32,7, 6,7 Гц, 1H), 7,82 – 7,55 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 14,9, 11,7 Гц, 2H), 5,84 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,97 – 4,84 (m, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 12,8, 3,1 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 9,7, 5,7 Гц, 2H), 3,66 (ddt, J = 51,3, 42,1, 11,8 Гц, 7H), 3,37 (d, J = 6,2 Гц, 4H), 3,26 (d, J = 26,6 Гц, 2H), 2,41 (d, J = 2,9 Гц, 3H).</p>	722,3	0,337

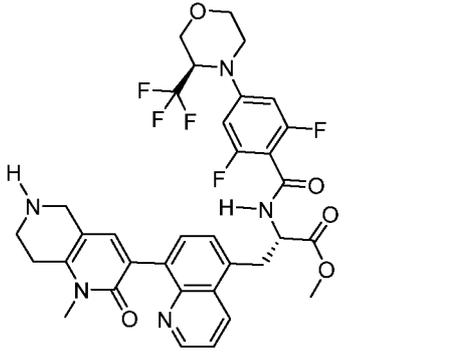
477		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,64 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 4,83 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,78 – 4,70 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,55 (d, J = 9,6 Гц, 4H), 3,44 (dd, J = 14,5, 10,2 Гц, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,26 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).</p>	642,2	0,115
478		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,78 – 7,61 (m, 3H), 7,46 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2, 3,0 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 2,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,91 (dd, J = 9,0, 3,7 Гц, 1H), 4,71 (td, J = 8,7, 4,3 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,46 (dd, J = 19,1, 8,8 Гц, 2H), 3,24 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 2,96 (s, 6H).</p>	727,3	0,394
479		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 – 8,74 (m, 2H), 8,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 10,4, 7,3 Гц, 1H), 6,76 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 11,4, 6,3 Гц, 2H), 4,75 – 4,56 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 4H), 3,68 (ddd, J = 44,6, 14,4, 4,7 Гц, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,90 (t, J = 1,3 Гц, 3H), 1,77 (t, J = 10,1 Гц, 1H), 1,64 – 1,41 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	671,2	1,188
480		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 – 8,60 (m, 3H), 7,73 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,32 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 4,77 – 4,61 (m, 3H), 3,78 – 3,64 (m, 2H), 3,59 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 1,8 Гц, 3H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,00 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,84 (d, J = 9,9 Гц, 1H).</p>	643,2	0,297

481		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 8,3, 3,0 Гц, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 4,67 (ddd, J = 9,8, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 14,5, 9,8 Гц, 1H), 1,77 (ddq, J = 11,6, 7,5, 4,3, 3,8 Гц, 1H), 1,53 (ddt, J = 17,5, 14,3, 7,2 Гц, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Гц, 3H).</p>	619,3	1,483
482		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,34 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,83 – 8,76 (m, 2H), 8,13 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,69 – 6,57 (m, 2H), 4,83 (ddt, J = 16,3, 8,2, 3,9 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,97 – 3,82 (m, 2H), 3,71 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,59 – 3,54 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,24 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).</p>	612,3	1,496
483		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,96 (dd, J = 8,0, 5,0 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,59 – 6,49 (m, 3H), 5,02 (p, J = 5,7 Гц, 1H), 4,72 (dddd, J = 10,0, 7,4, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 3,80 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,49 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,90 (dq, J = 13,1, 7,8, 6,1 Гц, 1H), 0,88 (td, J = 8,1, 5,1 Гц, 1H), 0,79 (s, 1H).</p>	695,3	0,544
484		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 4H), 7,44 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,97 – 4,86 (m, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,80 – 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,61 –</p>	668,2	0,143

		3,40 (m, 3H), 3,31 – 3,18 (m, 1H).		
485		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 4,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 – 6,45 (m, 3H), 4,86 – 4,69 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 14,5, 5,5 Гц, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 4H), 3,19 (q, J = 8,7 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,17 – 1,96 (m, 4H).</p>	683,3	0,233
486		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 4H), 3,73 (dd, J = 14,5, 4,1 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,83 (bs, 3H), 2,53 (s, 3).</p>	712,2	1,307
487		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 4,9, 0,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 4,90 – 4,74 (m, 2H), 4,19 – 4,06 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H).</p>	709,2	Н/Д

488		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 6,75 – 6,62 (m, 2H), 4,91 – 4,75 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,36 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H).</p>	709,2	Н/Д
489		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,70 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,89 – 4,77 (m, 2H), 4,76 – 4,61 (m, 2H), 4,18 – 4,12 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,87 – 3,79 (m, 2H), 3,73 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 3,35 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,37 (d, J = 10,2 Гц, 3H), 2,05 (s, 3H).</p>	700,2	Н/Д
490		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 12,3, 6,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 6,79 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 5,01 – 4,86 (m, 1H), 4,76 (q, J = 7,9 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,9, 3,6 Гц, 1H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,44 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,24 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,53 (s, 1H).</p>	733,7	Н/Д
491		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,34 – 8,30 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 6,74 – 6,64 (m, 2H), 4,90 – 4,78 (m, 3H), 4,14 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 5H), 3,62 – 3,47 (m, 6H), 3,34</p>	725,8	Н/Д

		(d, 1H), 3,25 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H).		
492		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,00 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,67 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 6,75 – 6,61 (m, 2H), 4,84 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,63 (t, J = 1,7 Гц, 3H), 3,53 (dt, J = 14,6, 9,9 Гц, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	709,6	Н/Д
493		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,26 – 9,06 (m, 2H), 8,88 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 8,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (t, J = 8,3 Гц, 3H), 6,79 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 4,92 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,78 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,44 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 12,7 Гц, 1H).	699,8	Н/Д
494		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,15 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 28,6, 6,8 Гц, 2H), 7,91 (dd, J = 4,9, 1,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,55 (m, 2H), 6,79 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,96 – 4,82 (m, 1H), 4,77 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,6, 3,6 Гц, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,0, 9,9 Гц, 2H), 3,44 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,24 (t, J = 12,0 Гц, 1H).	699,2	Н/Д
495		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,19 (s, 1H), 9,11 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,86 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 6,78 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 4,97 – 4,86 (m, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,31 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,21 – 4,06 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 11,6, 3,8 Гц, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,70 – 3,64 (m, 3H), 3,61 – 3,35 (m, 9H), 3,30 – 3,08 (m, 2H), 2,97 (s, 3H).	700,3	Н/Д

496		<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 8,85 (t, J = 3,1 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60 (dtd, J = 23,9, 7,6, 2,8 Гц, 3H), 7,36 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 4,91 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,74 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,96 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,79 – 3,62 (m, 5H), 3,61 – 3,38 (m, 8H), 3,24 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 3,07 (d, J = 6,3 Гц, 2H).</p>	686,4	Н/Д
-----	---	---	-------	-----

Анализ захвата клеток α4β1

[0721] Эффективность ингибиторов для предотвращения взаимодействия интегрина α4β1 с VCAM-1 измеряли путем мониторинга захвата клеток, экспрессирующих интегрин α4β1, на пластине, покрытой рекомбинантным внеклеточным доменом VCAM-1.

[0722] 384-луночные планшеты (Corning 3702) покрывали внеклеточным доменом VCAM-1 путем дозирования 20 мкл VCAM-1 при 0,5 мкг/мл на лунку и инкубирования в течение ночи при 4 °С. Затем планшеты промывали ФБС и блокировали 3% BSA в течение 2 часов перед повторной промывкой.

[0723] Клетки Jurkat центрифугировали и повторно суспендировали в аналитической среде (DMEM + 0,5% ФБС + 0,5 мМ MnCl₂) при плотности 0,5×10⁶ клеток/мл. Затем клетки распределяли (60 мкл/лунку) на 384-луночный планшет (Greiner 781280), на который ранее наносили 60 нл исследуемого соединения на лунку. Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 1 часа. 50 мкл клеток переносили в заблокированные планшеты, покрытые VCAM-1, и инкубировали в течение 30 минут при 37 °С. К клеткам добавляли 10 мкл 12% глутаральдегида, содержащего Hoechst 33342 (0,06 мг/мл) (2% глутаральдегида и 0,01 мг/мл конечных концентраций Hoechst 33342). Планшеты инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре. Затем планшеты промывали 3 раза 70 мкл ФБС на лунку и визуализировали на приборе Cellomics ArrayScan. Клетки, которые были связаны с планшетом, подсчитывали и наносили на график относительно концентрации соединения для определения EC₅₀ исследуемых соединений.

[0724] Исходные карбоновые кислоты в Таблице 3 демонстрируют селективность по меньшей мере в 70 раз выше по сравнению с α4β1, рассчитанную на основании соотношения значений EC₅₀ в анализах захвата клеток для α4β1 и α4β7. Указанные анализы измеряют захват клеток, экспрессирующих α4β1 или α4β7, рекомбинантным планшетом, покрытым внеклеточным доменом VCAM-1 или MadCAM-1, соответственно.

Эксперименты по биодоступности для собак

[0725] Фармакокинетические исследования проводились на подвергавшихся воздействию самцах собак породы бигль (три животных на один путь введения препарата) в соответствии с руководящими принципами Федерального и институционального комитета по уходу за животными и их использованию у человека (IACUC). Внутривенное (в/в) введение осуществляли путем инфузии в течение 30 минут. Внутривенная доза для собак была составлена в стерильном растворе. Один состав раствора представлял собой 20% полиэтиленгликоля 300 и 80% воды, pH 8-9. Пероральную дозу собакам вводили через желудочный зонд в виде раствора. Один состав для собак представлял собой 72% 10 мМ HCl, 5% N-метилпирролидона, 20% полиэтиленгликоля 200 и 3% витамина E TPGS, pH 2-3. Образцы крови отбирали в течение 24 ч после введения дозы, выделяли плазму и определяли концентрацию исследуемого соединения в плазме с помощью ЖХ/МС/МС после осаждения белка ацетонитрилом. Некомпаративный фармакокинетический анализ проводился на основании данных зависимости концентрации препарата в плазме от времени.

[0726] Биодоступность (%F) определяется как площадь под кривой концентрация/время (AUC) исходной карбоновой кислоты в системном кровотоке после перорального введения сложнэфирного пролекарства, деленная на AUC количества исходной карбоновой кислоты в системном кровотоке после внутривенного введения исходной карбоновой кислоты, нормализованной к той же дозе. Результаты оценки биодоступности при пероральном приеме у собак представлены в таблице 4.

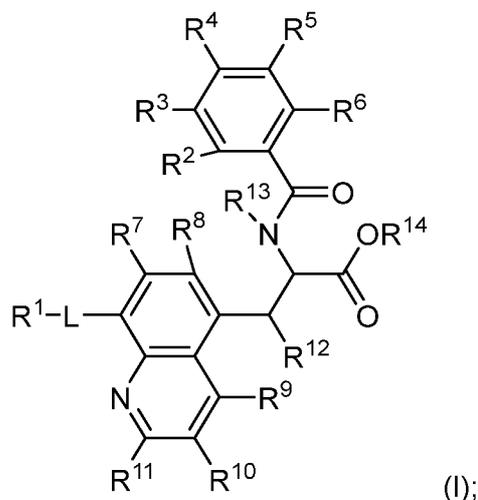
Таблица 4

Пример пролекарства	%F	Исходная карбоновая кислота
346	5	Пример 91
347	11	Пример 91
348	3	Пример 91
349	9	Пример 91
351	35	Пример 91
355	18	Пример 356
357	9	Пример 356
358	2	Пример 356
359	12	Пример 356

360	37	Пример 356
361	5	Пример 356
363	37	Пример 356
364	3	Пример 356
365	16	Пример 356
368	8	Пример 356
487	20	Пример 408
494	8	Пример 474

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соли, где:

L выбран из связи, -O-, -O-C(O)-*, -NH-, -C(O)-N(H)-* и -N(H)-C(O)-*; где * обозначает место присоединения L к R¹;

R¹ выбран из A¹, A², A³ и A⁴;

A¹ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий один-пять гетероатомов, независимо выбранных из S, N и O; где A¹ необязательно содержит один-три C(O); и где A¹ необязательно замещен одним-шестью R^a;

A² представляет собой C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одним-шестью R^a;

A³ представляет собой C₅₋₁₀циклоалкил или 5-14-членный гетероциклил; где A³ необязательно замещен одной-четырьмя группами, независимо выбранными из оксо и R^a; и

A⁴ представляет собой -NR^{a1}R^{a2};

где каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкоксила, -S(O)_m-C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, -O-C₃₋₈циклоалкила, -O-(3-6-членного гетероциклила), -O-C_{1.4}алкилен-C₃₋₈циклоалкила и -O-фенила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил, -O-C₃₋₈циклоалкил, -O-(3-6-членный

гетероциклил), -O-C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкил и -O-фенил R^a независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкоксила; и

где каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкоксил и -S(O)_m-C₁₋₆алкил R^a необязательно замещен одним-тремя R^{a3}, где каждый R^{a3} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₈циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил R^{a3} необязательно замещен одним-тремя R^{a4}; и каждый R^{a4} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкоксила, C₃₋₈циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

каждый R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₈галогеналкоксила, -NR^{b1}R^{b2}, -R^{b3}S(O)_mR^{b4}, -S(O)_mR^{b4}, -NR^{b1}S(O)_nR^{b4}, -COOR^{b1}, -CONR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}COOR^{b2}, -NR^{b1}COR^{b4}, -R^{b3}NR^{b1}R^{b2}, -S(O)_nNR^{b1}R^{b2}, C₃₋₁₂циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила;

где каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆галогеналкил и C₁₋₈галогеналкоксил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ необязательно замещен одним-двумя R^c; где каждый R^c независимо выбран из азидо, оксо, циано, галогена, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^c необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₄алкоксила и C₃₋₆циклоалкила;

где каждый C₆₋₁₀арил и 5-6-членный гетероарил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо необязательно замещен одним-пятью R^b; и

где каждый C₃₋₁₂циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо необязательно замещен одной-шестью группами, независимо выбранными из =CR^{b1}R^{b2} и R^b;

где каждый R^b независимо выбран из азидо, циано, галогена, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₃₋

6-циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^b независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄алкоксила;

где каждый R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, C₁₋₈алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b1} и R^{b2} независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₈алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и

где каждый C₁₋₈алкил и C₁₋₈галогеналкил R^{b1} и R^{b2} необязательно замещен одним или двумя R^{b5};

где R^{b3} представляет собой C₁₋₄алкилен;

где R^{b4} выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и указанный 4-6-членный гетероциклил R^{b4} необязательно замещен одним-тремя R^{b6};

где каждый R^{b5} независимо выбран из циано, гидроксила, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и каждый C₁₋₄алкоксил, C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b5} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила и фенила; и

где каждый R^{b6} независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; где каждый C₃₋₆циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил R^{b6} независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными

из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкоксила;
или

R^2 и R^3 , R^3 и R^4 или R^5 и R^6 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил или 5-6-членный гетероциклил; где каждый C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероциклил независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-4} алкилен- C_{3-8} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{6-10} арила и C_{1-4} алкилен-(5-6-членного гетероарила);

каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксила и $-NR^{a1}R^{a2}$;

R^{13} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; и

R^{14} выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $-NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкилен- $-NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C_{1-4}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкилен-(4-6-членного гетероциклила);

где каждый C_{3-8} циклоалкил, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и $-C_{1-4}$ алкилен-(4-6-членный гетероциклил) R^{14} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и C_{1-4} галогеналкила; или

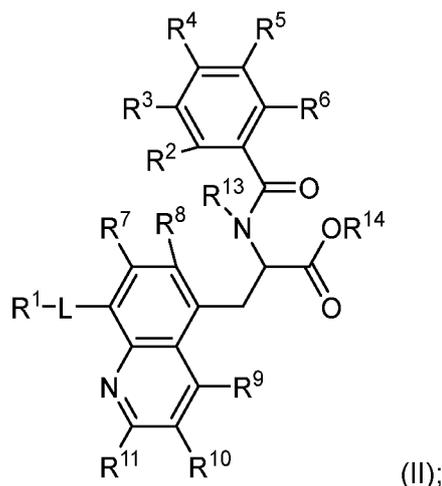
R^{14} совместно с N, присоединенным к R^{13} , образует 5-членный гетероциклил; где указанный 5-членный гетероциклил необязательно замещен одной-двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{6-10} арила; где C_{6-10} арил необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

m выбран из 0, 1 и 2; и

n выбран из 1 и 2.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представлено формулой (II):



или его фармацевтически приемлемые соли, где:

L выбран из связи, -O-, -O-C(O)-*, -NH-, -C(O)-N(H)-* и -N(H)-C(O)-*; где * обозначает место присоединения L к R¹;

R¹ выбран из A¹, A² и A³;

A¹ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий один-пять гетероатомов, независимо выбранных из S, N и O; где A¹ необязательно содержит один-три C(O); и где A¹ необязательно замещен одним-шестью R^a;

A² представляет собой C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одним-шестью R^a; и

A³ представляет собой C₅₋₁₀циклоалкил или 5-14-членный гетероциклил; где A³ необязательно замещен одной-четырьмя группами, независимо выбранными из оксо и R^a;

где каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкоксила, -S(O)_m-C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, -O-C₃₋₈циклоалкила, -O-(3-6-членного гетероциклила), -O-C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкила и -O-фенила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил, -O-C₃₋₈циклоалкил, -O-(3-6-членный гетероциклил), -O-C₁₋₄алкилен-C₃₋₈циклоалкил и -O-фенил R^a независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкоксила; и

где каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкоксил и -S(O)_m-C₁₋₆алкил R^a необязательно замещен одним-тремя R^{a3}, где каждый R^{a3} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₈циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил R^{a3} необязательно замещен одним-тремя R^{a4}; и каждый R^{a4} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкоксила, C₃₋₈циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

каждый R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₈галогеналкоксила, -NR^{b1}R^{b2}, -R^{b3}S(O)_mR^{b4}, -S(O)_mR^{b4}, -NR^{b1}S(O)_nR^{b4}, -COOR^{b1}, -CONR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}COOR^{b2}, -NR^{b1}COR^{b4}, -R^{b3}NR^{b1}R^{b2}, -S(O)_nNR^{b1}R^{b2}, C₃₋₁₂циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила;

где каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₈галогеналкил и C₁₋₈галогеналкоксил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ необязательно замещен одним-двумя R^c; где каждый R^c независимо выбран из азидо, оксо, циано, галогена, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^c необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₄алкоксила и C₃₋₆циклоалкила;

где каждый C₆₋₁₀арил и 5-6-членный гетероарил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо необязательно замещен одним-пятью R^b; и

где каждый C₃₋₁₂циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо необязательно замещен одной-шестью группами, независимо выбранными из =CR^{b1}R^{b2} и R^b;

где каждый R^b независимо выбран из азидо, циано, галогена, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^b независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄алкоксила;

где каждый R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклила;

где каждый C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b1} и R^{b2} независимо обязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и

где каждый C_{1-8} алкил и C_{1-8} галогеналкил R^{b1} и R^{b2} обязательно замещен одним или двумя R^{b5} ;

где R^{b3} представляет собой C_{1-4} алкилен;

где R^{b4} выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и указанный 4-6-членный гетероциклил R^{b4} обязательно замещен одним-тремя R^{b6} ;

где каждый R^{b5} независимо выбран из циано, гидроксила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и каждый C_{1-4} алкоксил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b5} обязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила и фенила; и

где каждый R^{b6} независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; где каждый C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил R^{b6} независимо обязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкоксила; или

R^2 и R^3 , R^3 и R^4 или R^5 и R^6 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил или 5-6-членный гетероциклил; где каждый C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероциклил независимо обязательно замещен

одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-4} алкилен- C_{3-8} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{6-10} арила и C_{1-4} алкилен-(5-6-членного гетероарила);

каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} независимо выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксила и $-NR^{a1}R^{a2}$;

R^{13} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; и

R^{14} выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $-NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкилен- $-NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-C_{1-4}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкилен-(4-6-членного гетероциклила);

где каждый C_{3-8} циклоалкил, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и $-C_{1-4}$ алкилен-(4-6-членный гетероциклил) R^{14} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и C_{1-4} галогеналкила; или

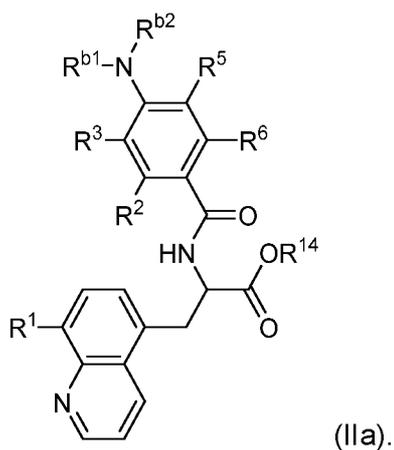
R^{14} совместно с N, присоединенным к R^{13} , образует 5-членный гетероциклил; где указанный 5-членный гетероциклил необязательно замещен одной-двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{6-10} арила; где указанный C_{6-10} арил необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{1-6}$ галогеналкила;

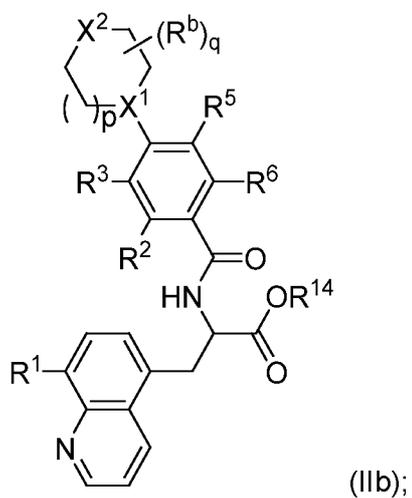
m выбран из 0, 1 и 2; и

n выбран из 1 и 2.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIa):



4. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIb):



где X¹ выбран из CR^{x1} и N;

X² выбран из CR^{x1}R^{x2}, NR^{x2}, O и S(O)₂;

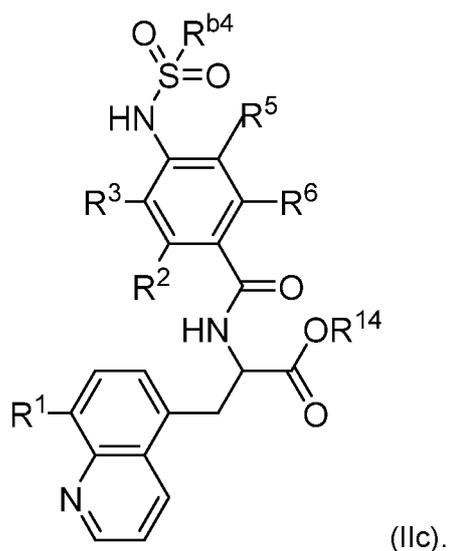
где R^{x1} выбран из H и R^b; и

R^{x2} выбран из H, C₁₋₄алкила и C₁₋₄галогеналкила;

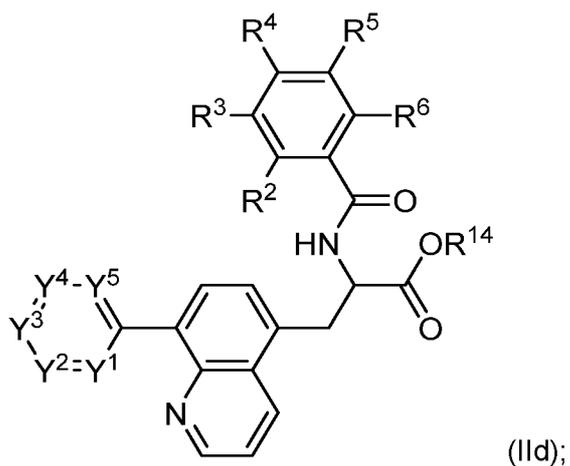
p выбран из 0, 1 и 2; и

q выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

5. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIc):

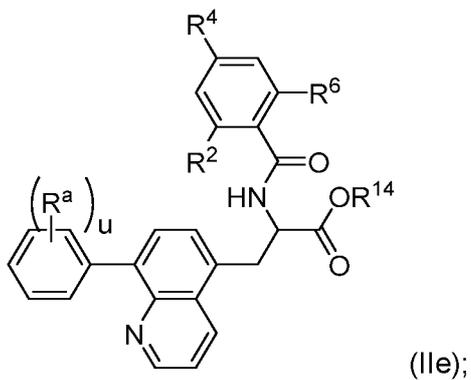


6. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IId):



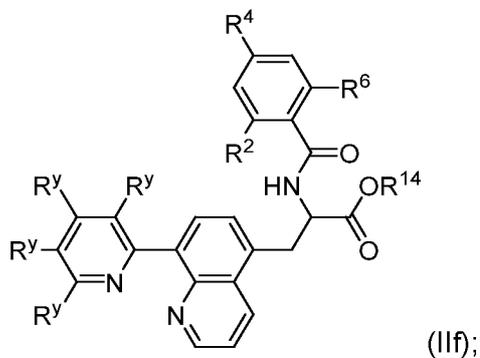
где каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо выбран из CR^y и N; где каждый R^y независимо выбран из H и R^a .

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIe):



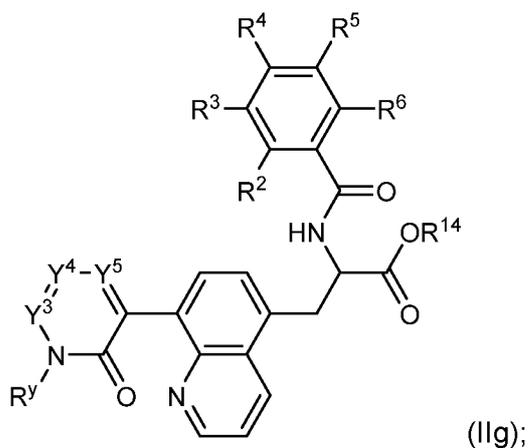
где u выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

8. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (II f):



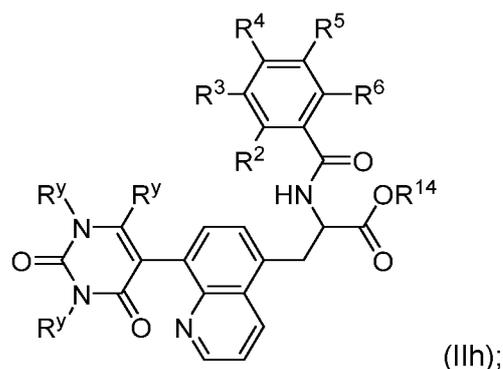
где каждый R^y независимо выбран из H и R^a .

9. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (II g):



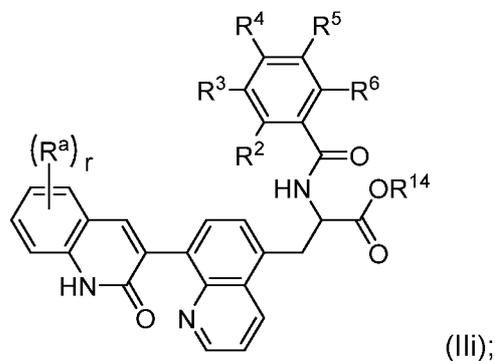
где каждый Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо выбран из CR^y и N; где каждый R^y независимо выбран из H и R^a .

10. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (II h):



где каждый R^y независимо выбран из H и R^a .

11. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIi):

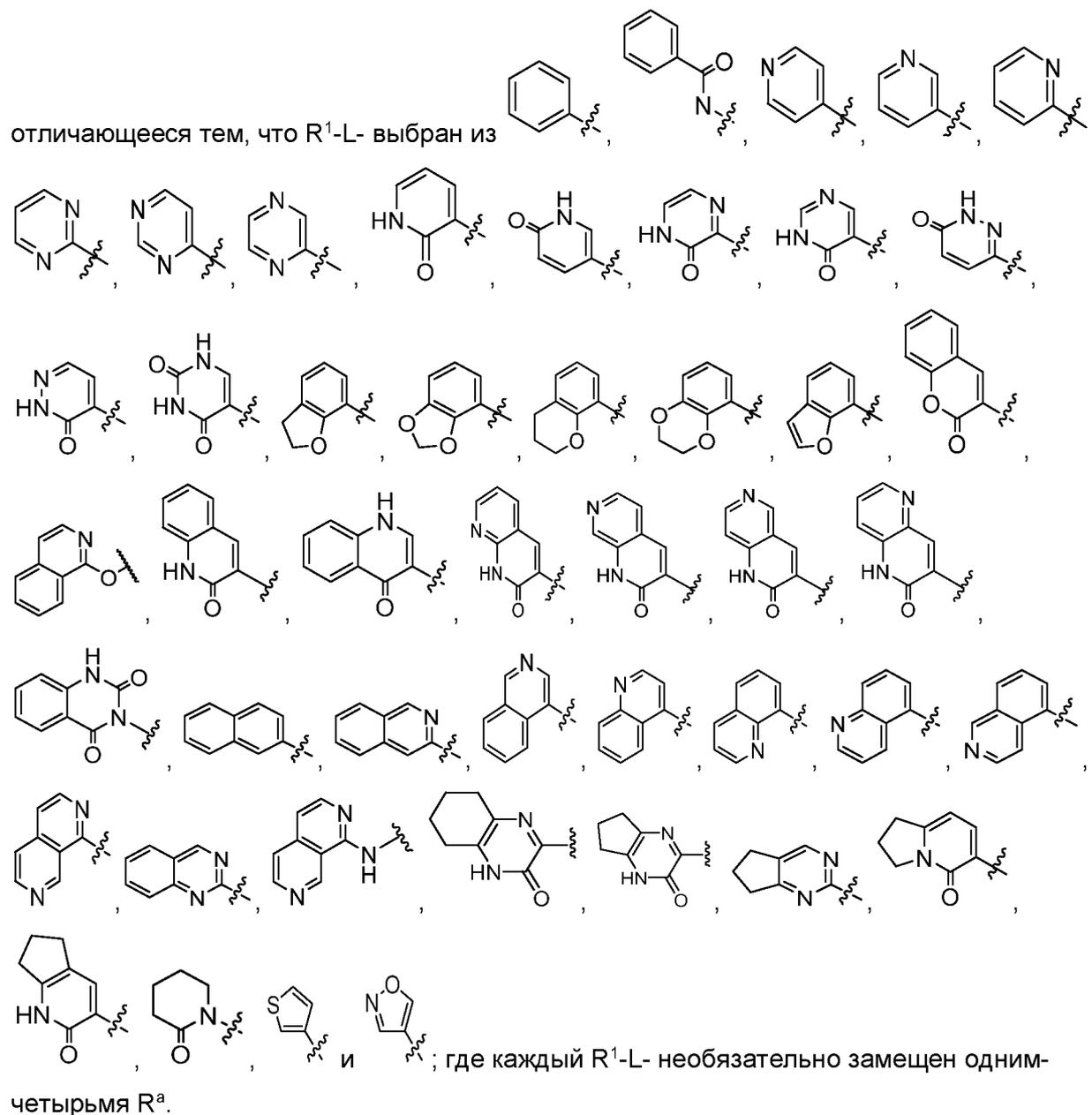


где r выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

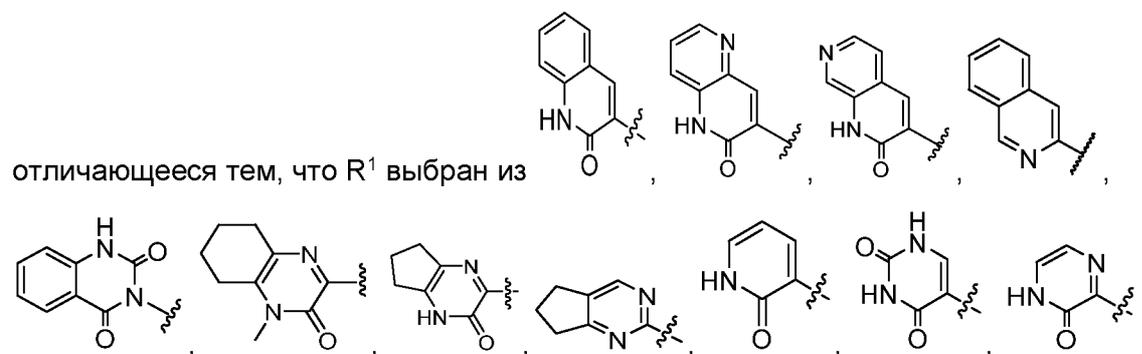
12. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой связь.

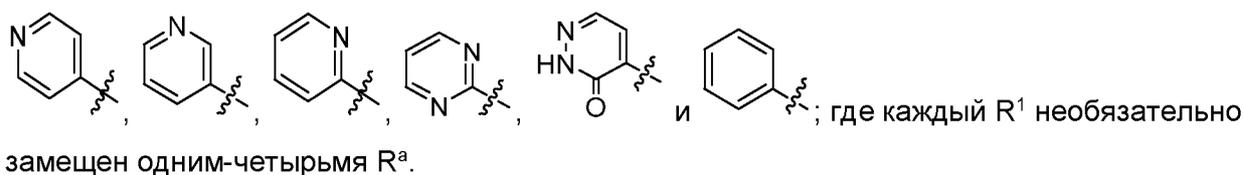
13. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 выбран из фенила, нафтила, пиридинила, пиридазинила, пиразинила, пиримидинила, хинолинила, изохинолинила, изоксазолила, триазолила, пиразолила, бензотиазолила, пиридионила, хинолинонила, изохинолинонила, хиназолиндионила, пиразинонила, пиримидинонила, пиримидиндионила, пиридазинонила, хиназолинонила, бензофуранила, тетрагидроциклопента[b]пиридионила, нафтиридионила, хроманила, изохроманила и хроменонила; где каждый R^1 независимо необязательно замещен одним-четырьмя R^a .

14. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль,



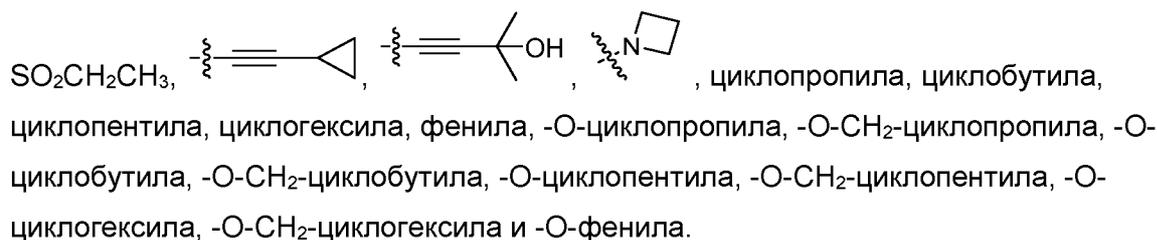
15. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль,



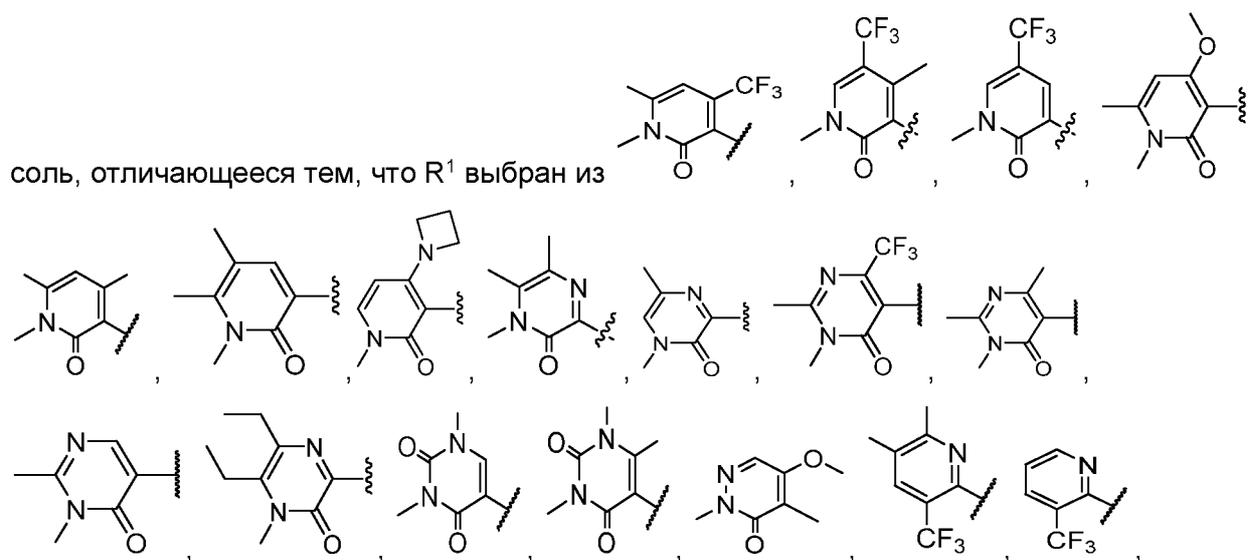


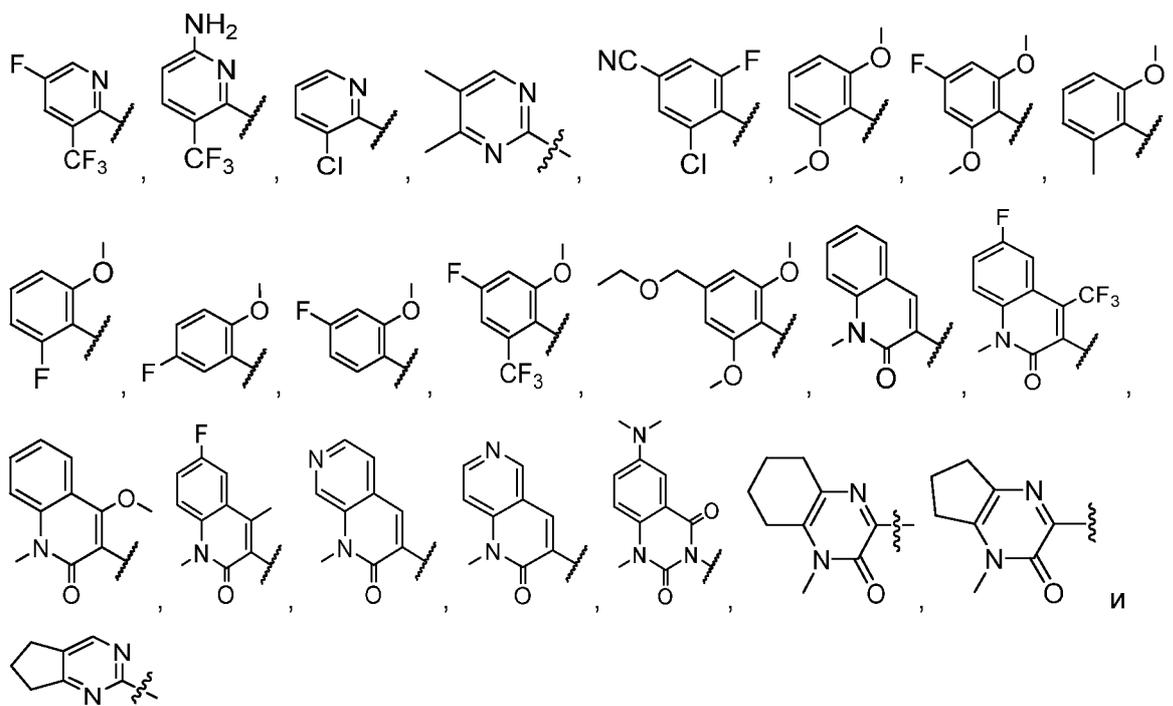
16. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-15, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ замещен одним-четырьмя R^a; где каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄галогеналкоксила, -S(O)₂-C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, -O-C₃₋₆циклоалкила, -O-(3-6 членного гетероциклила) и фенила.

17. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-15, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ замещен одним-тремя R^a; где каждый R^a независимо выбран из F, Cl, циано, гидроксила, NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -SO₂CH₃, -



18. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-17, или его фармацевтически приемлемая





19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, циано, гидроксила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила и $-NR^{b1}R^{b2}$.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из F, Cl, циано, гидроксила, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, циклопропила, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из F, Cl, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, циклопропила и $-CF_3$.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой $-CD_3$.

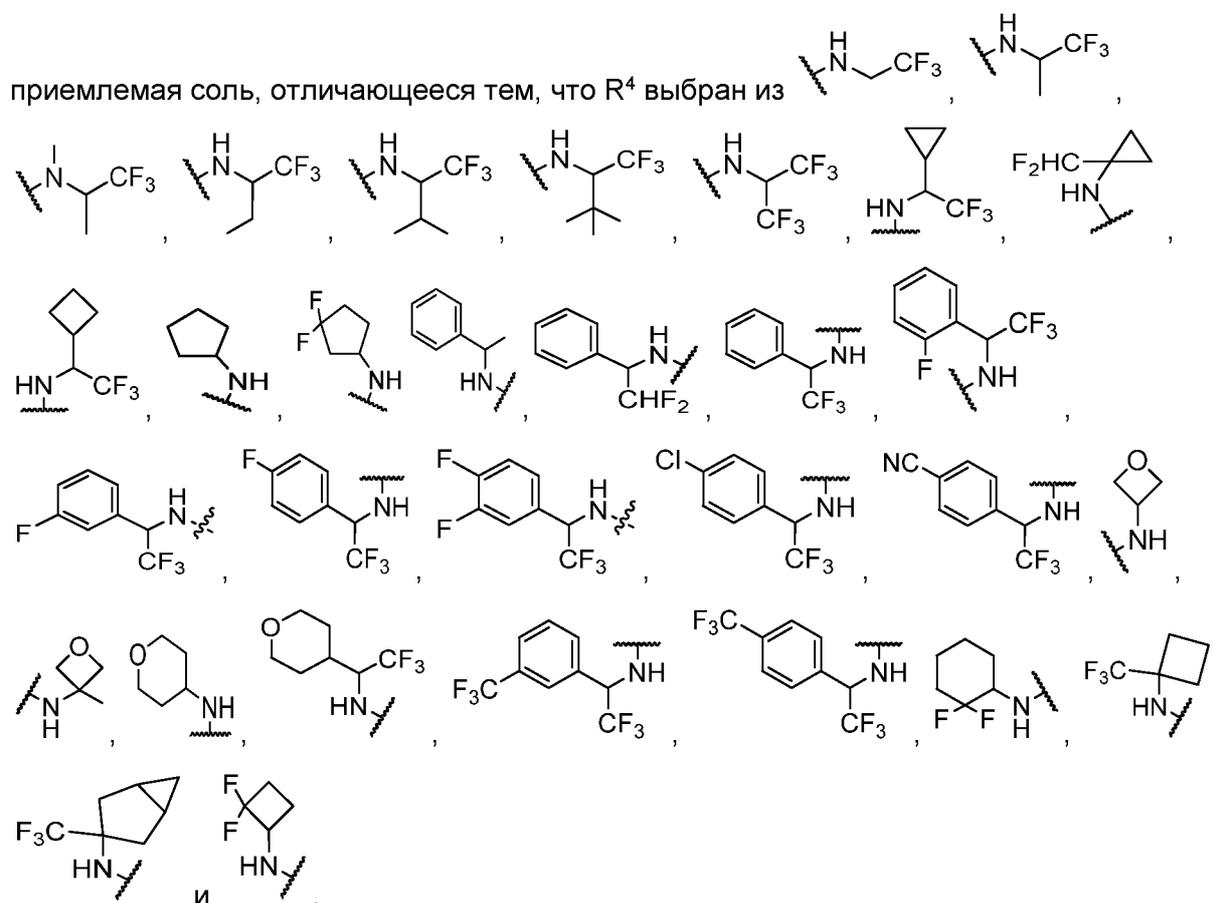
23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^3 и R^5 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксила и C_{3-6} циклоалкила.

24. Соединение по любому из пп. 1-20 и 23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^3 и R^5 представляет собой H.

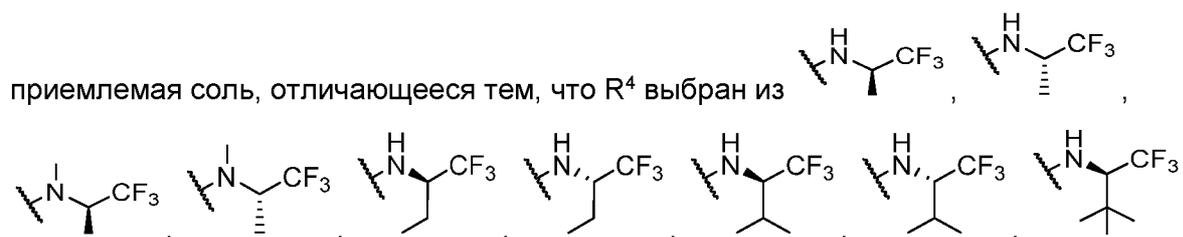
25. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18 и 22-24, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 выбран из H, $-NR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}S(O)_nR^{b4}$ и 3-12-членного гетероциклила.

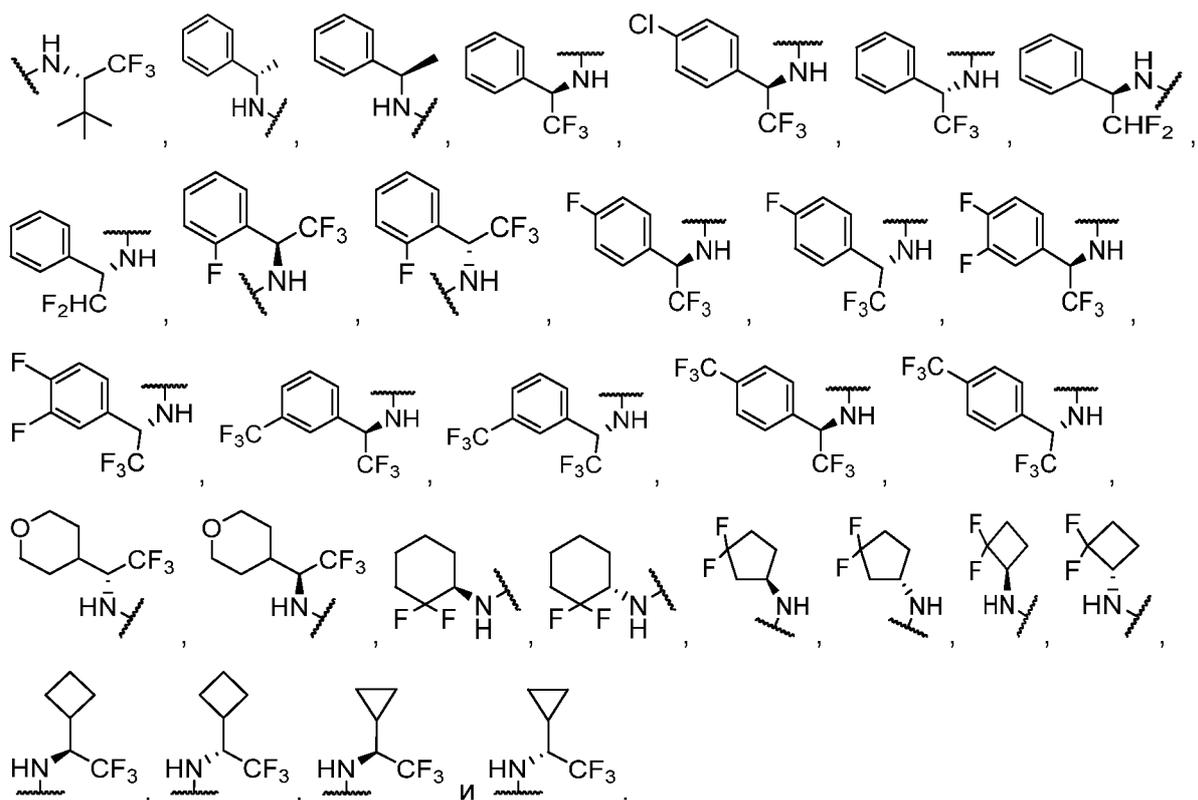
26. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18 и 22-25, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $-NHR^{b2}$; где R^{b2} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила.

27. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18 и 22-25, или его фармацевтически



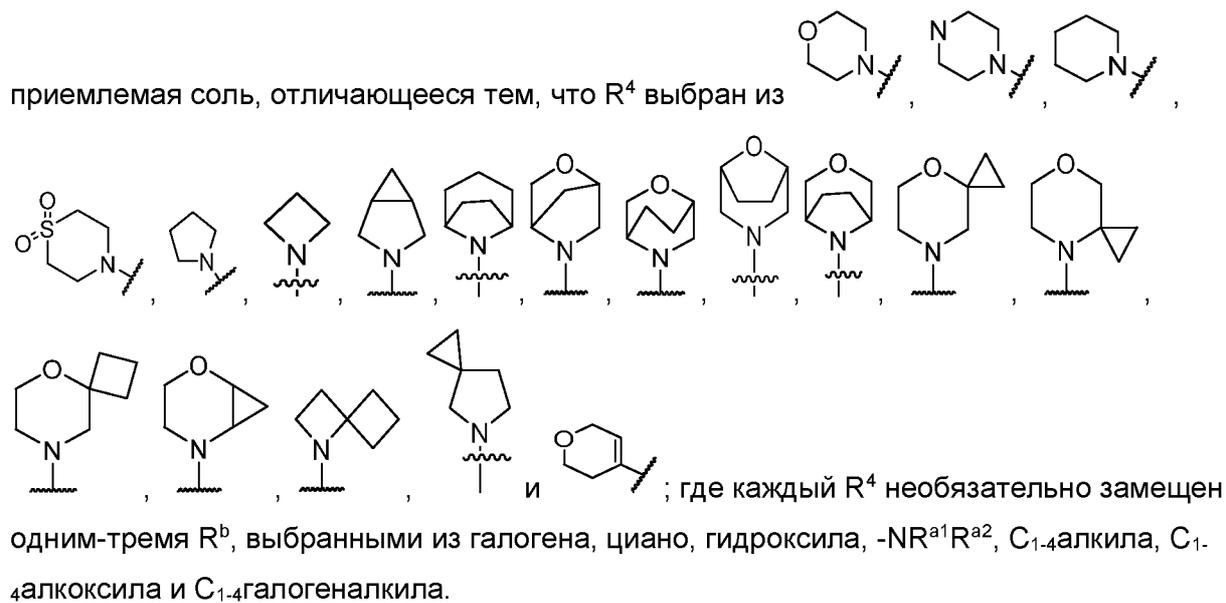
28. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18 и 22-26, или его фармацевтически





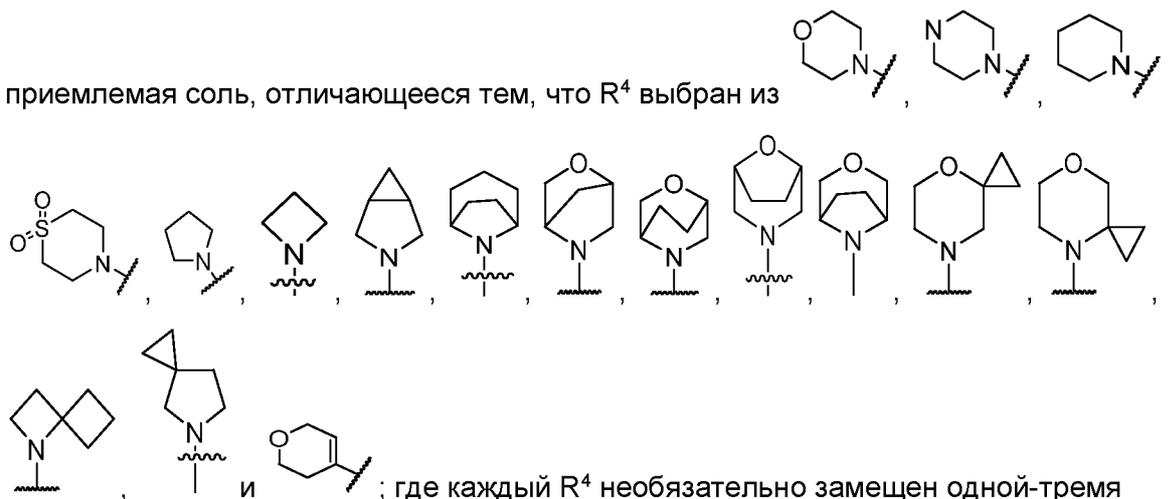
29. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18 и 22-24, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним-тремя R^b; где каждый R^b независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄алкоксила.

30. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18, 22-24 и 29, или его фармацевтически



31. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18, 22-24 и 29, или его фармацевтически

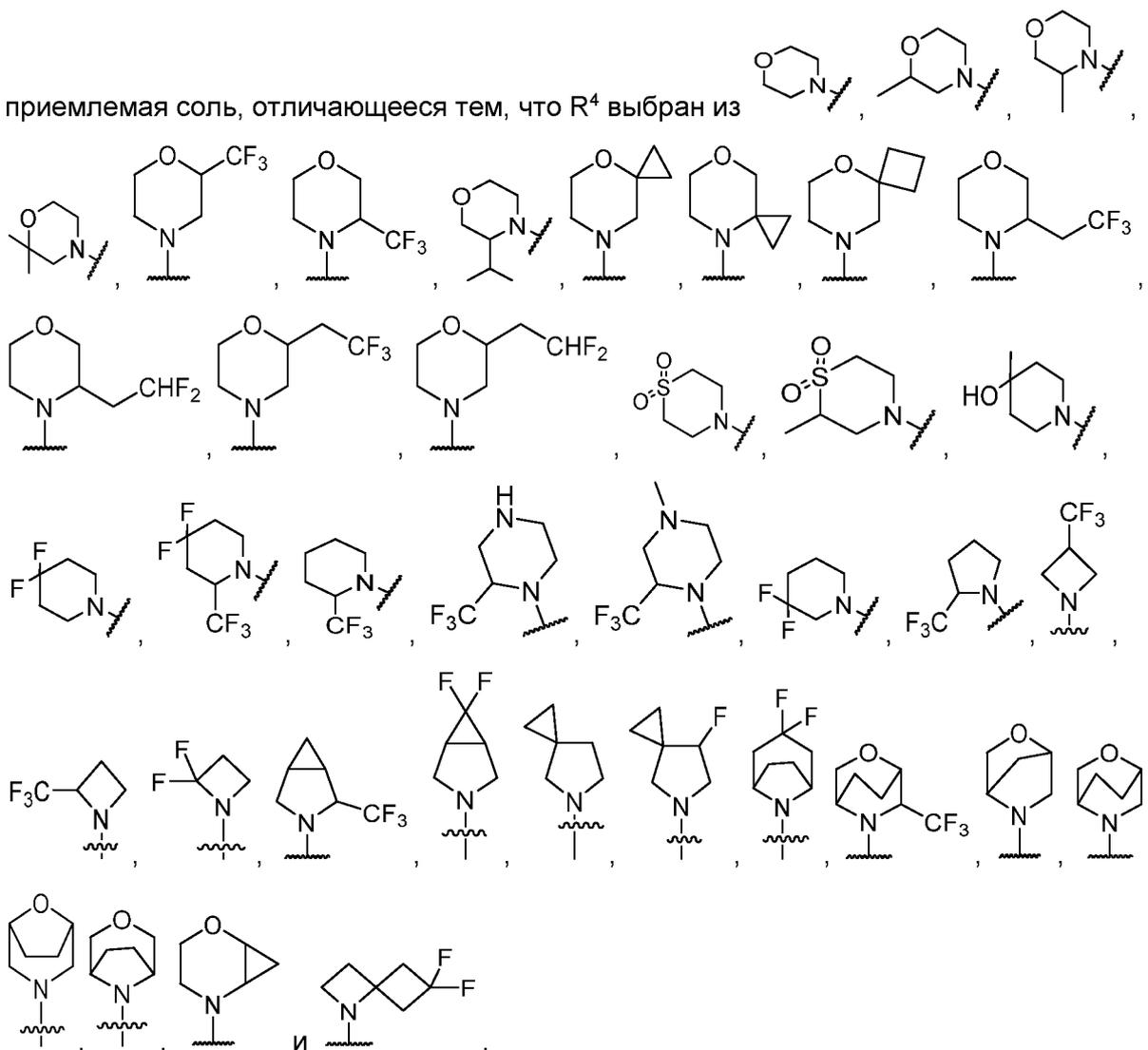
приемлемая соль, отличающаяся тем, что R⁴ выбран из



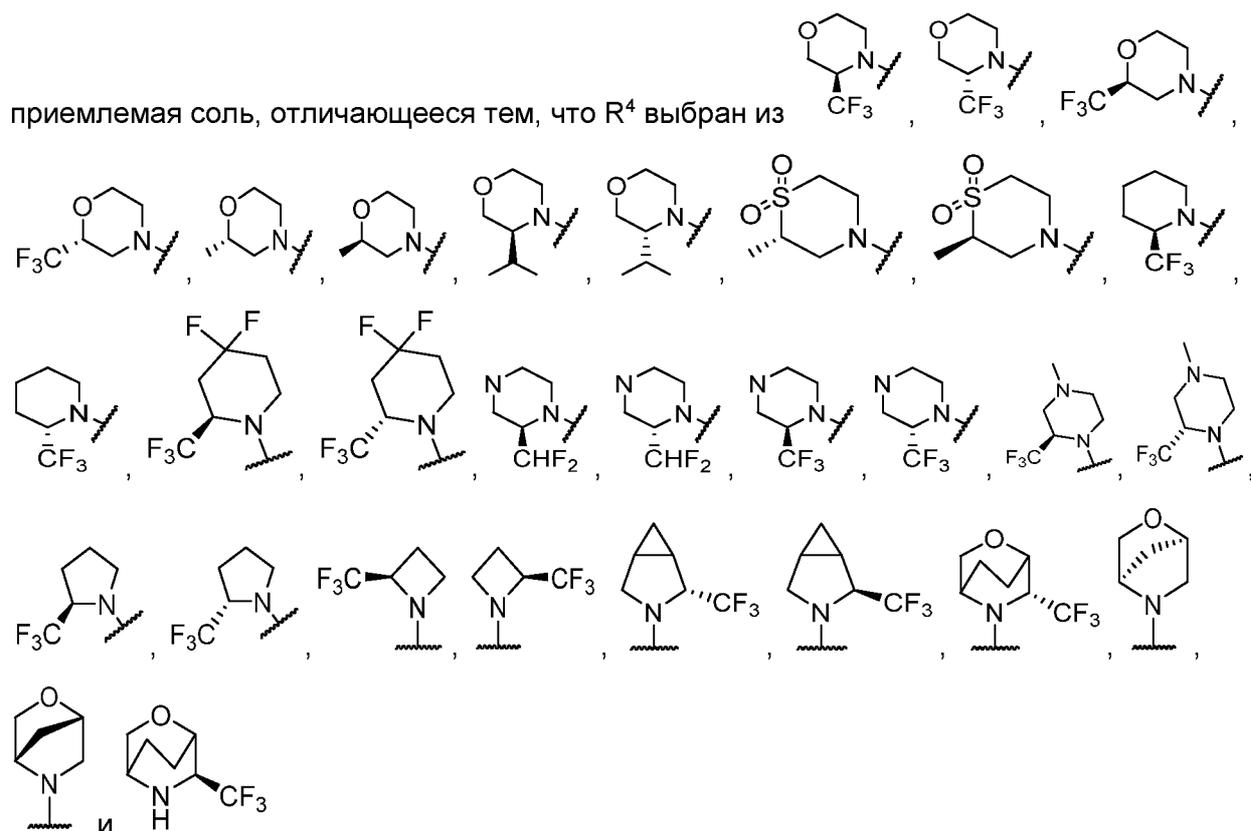
группами, независимо выбранными из F, Cl, циано, гидроксила, NH₂, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, C₃₋₆циклоалкила и -CH₂C₃₋₆циклоалкила.

32. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18, 22-24 и 29, или его фармацевтически

приемлемая соль, отличающаяся тем, что R⁴ выбран из



33. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18, 22-24 и 29, или его фармацевтически

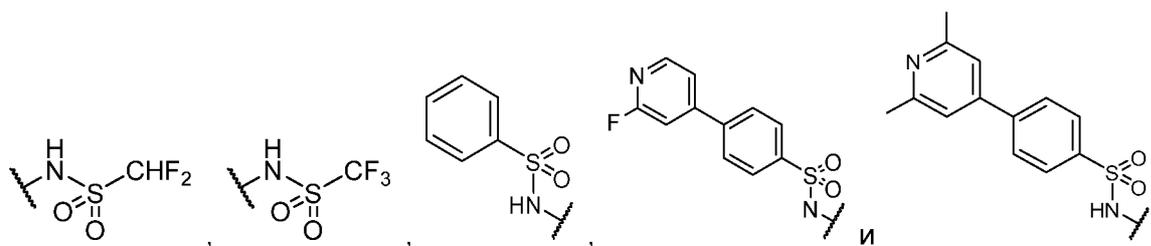


34. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18 и 22-24, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой -NHS(O)₂R^{b4}; где R^{b4} выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила и фенила; и где фенил необязательно замещен пиридином, который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄алкила.

35. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18, 22-24 и 34, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой -NHS(O)₂R^{b4}; где R^{b4} выбран из -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ и фенила; где фенил R^{b4} необязательно замещен пиридином, который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄алкила.

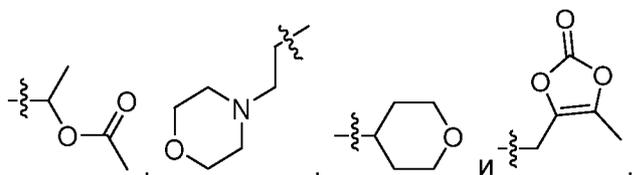
36. Соединение по любому из пп. 1-2, 6-18, 22-24 и 34-35, или его фармацевтически





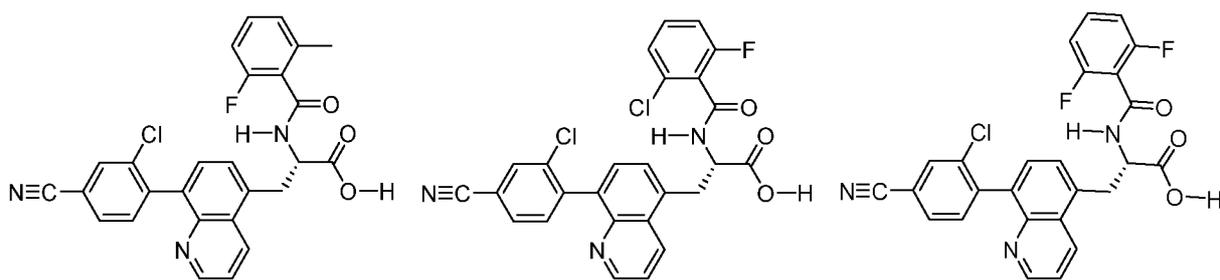
37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой H.

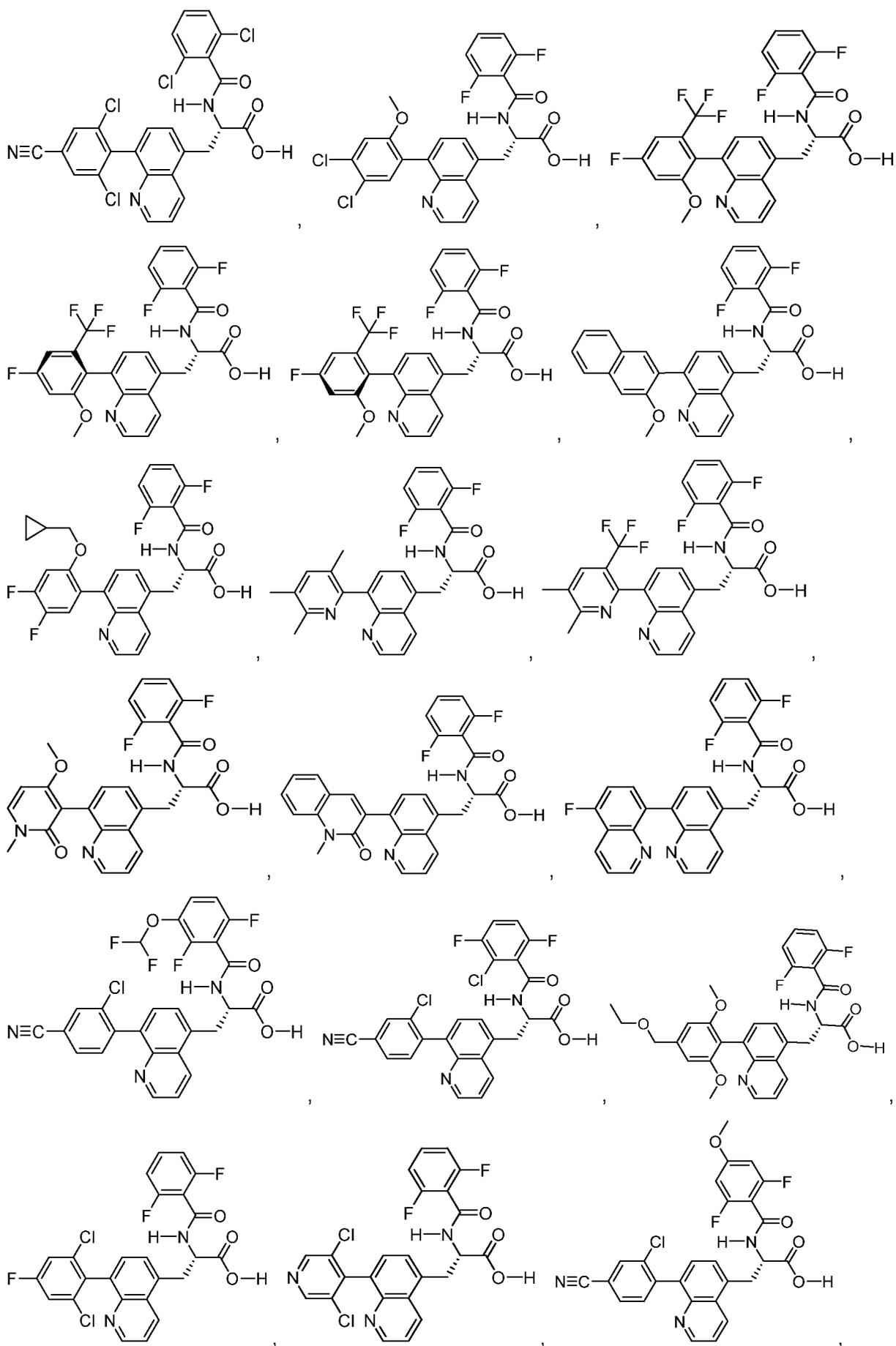
38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{14} выбран из H, метила, этила, пропила, бутила, -
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,

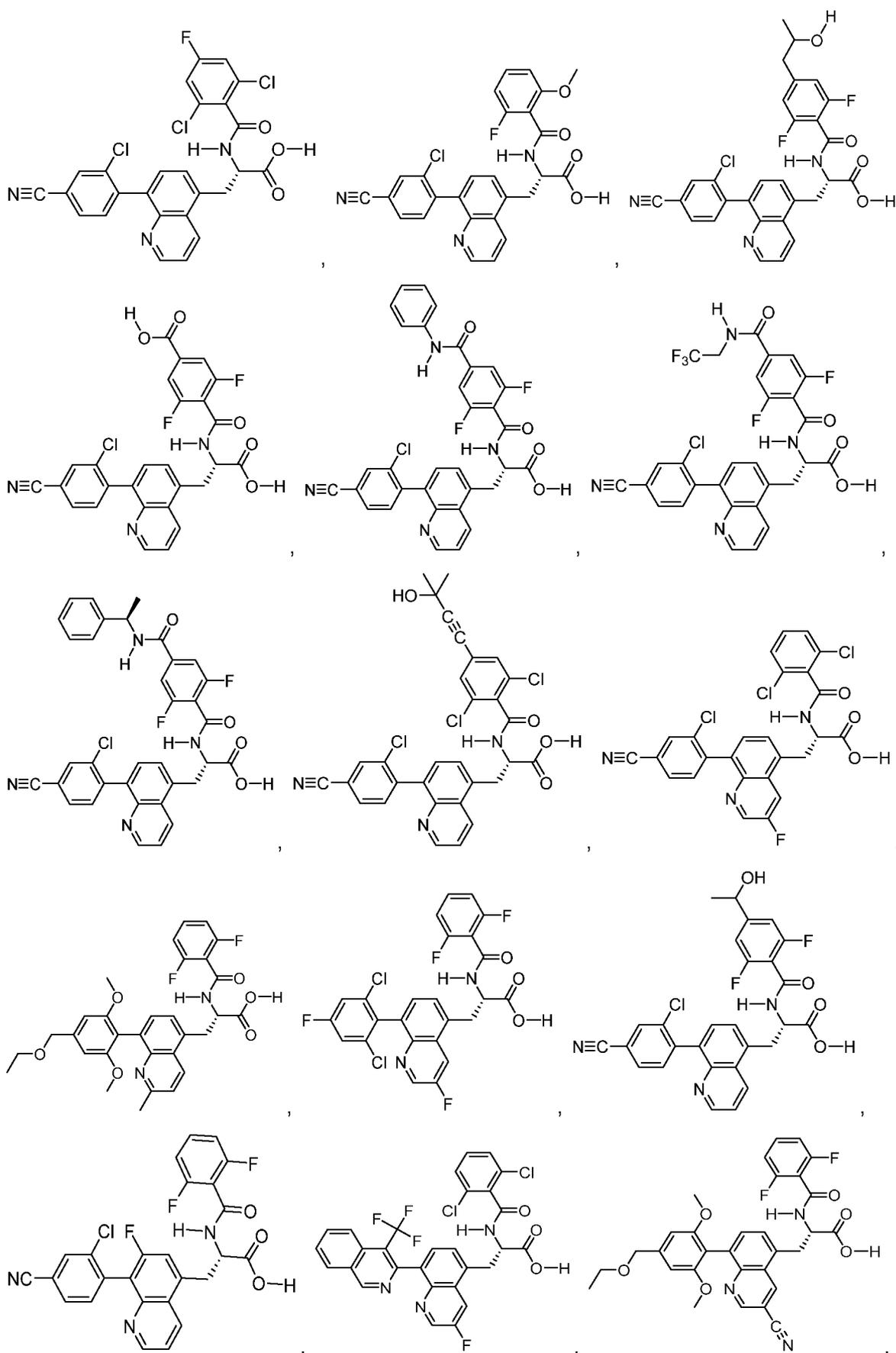


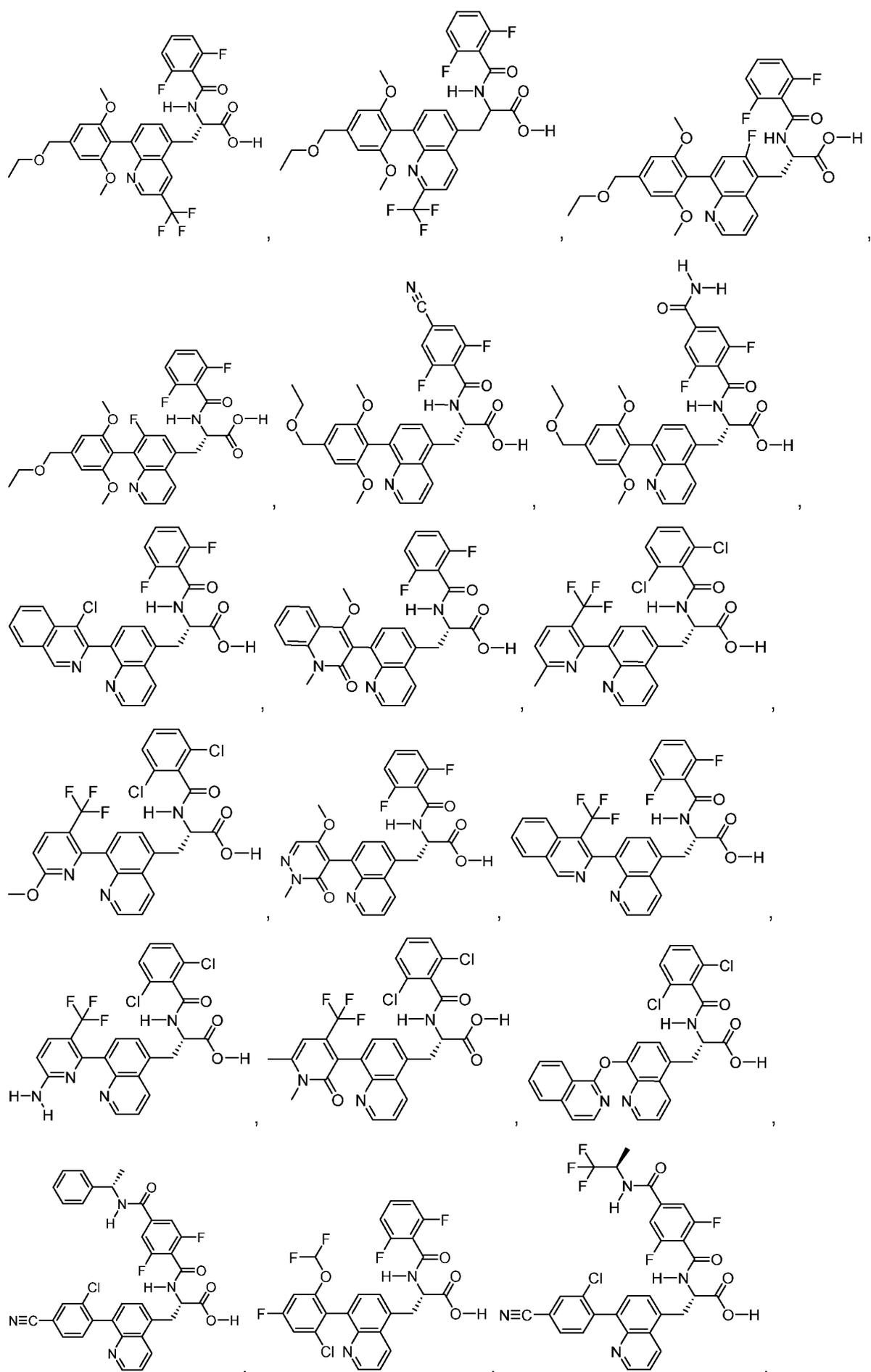
39. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{14} представляет собой H.

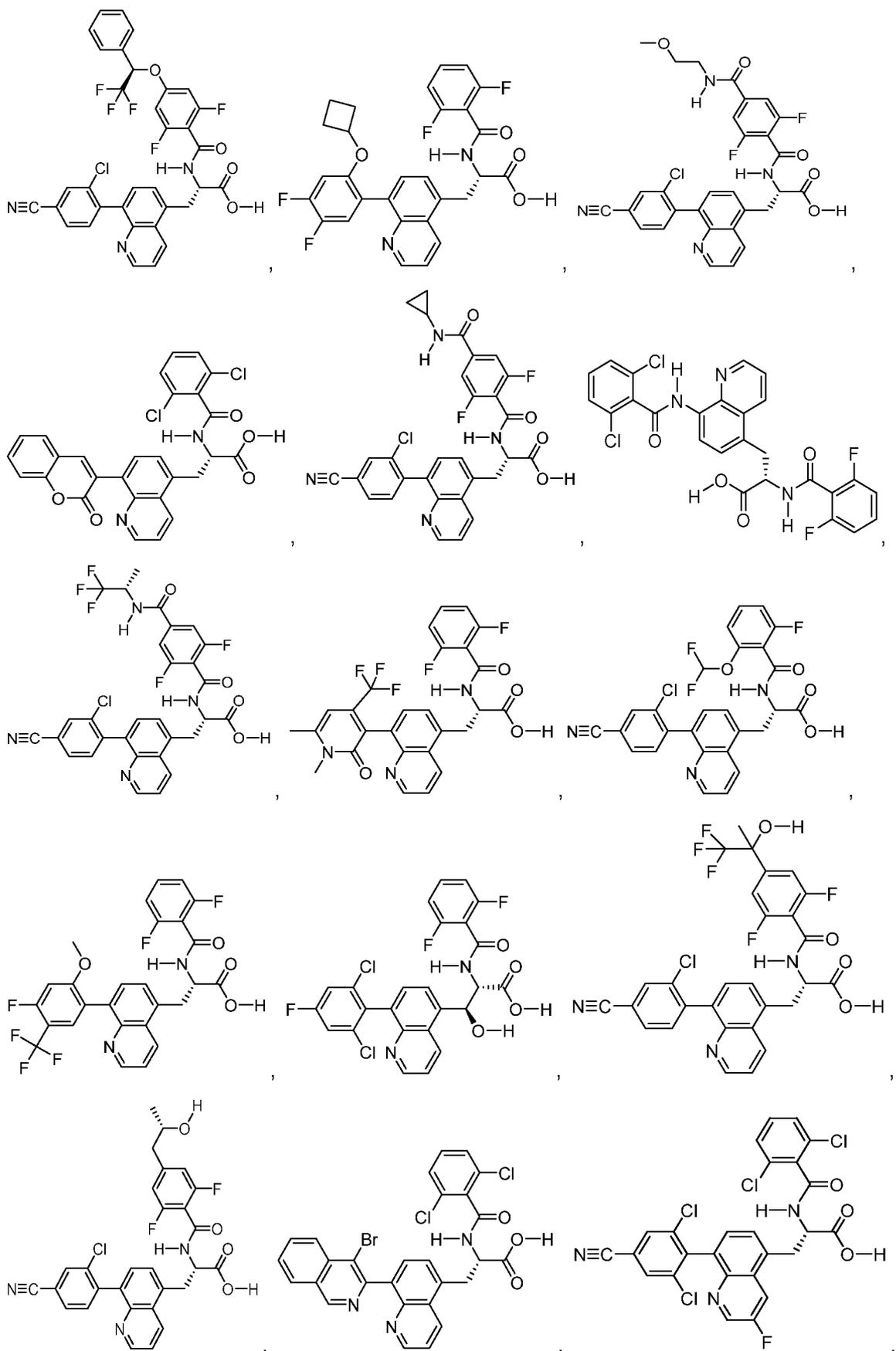
40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:

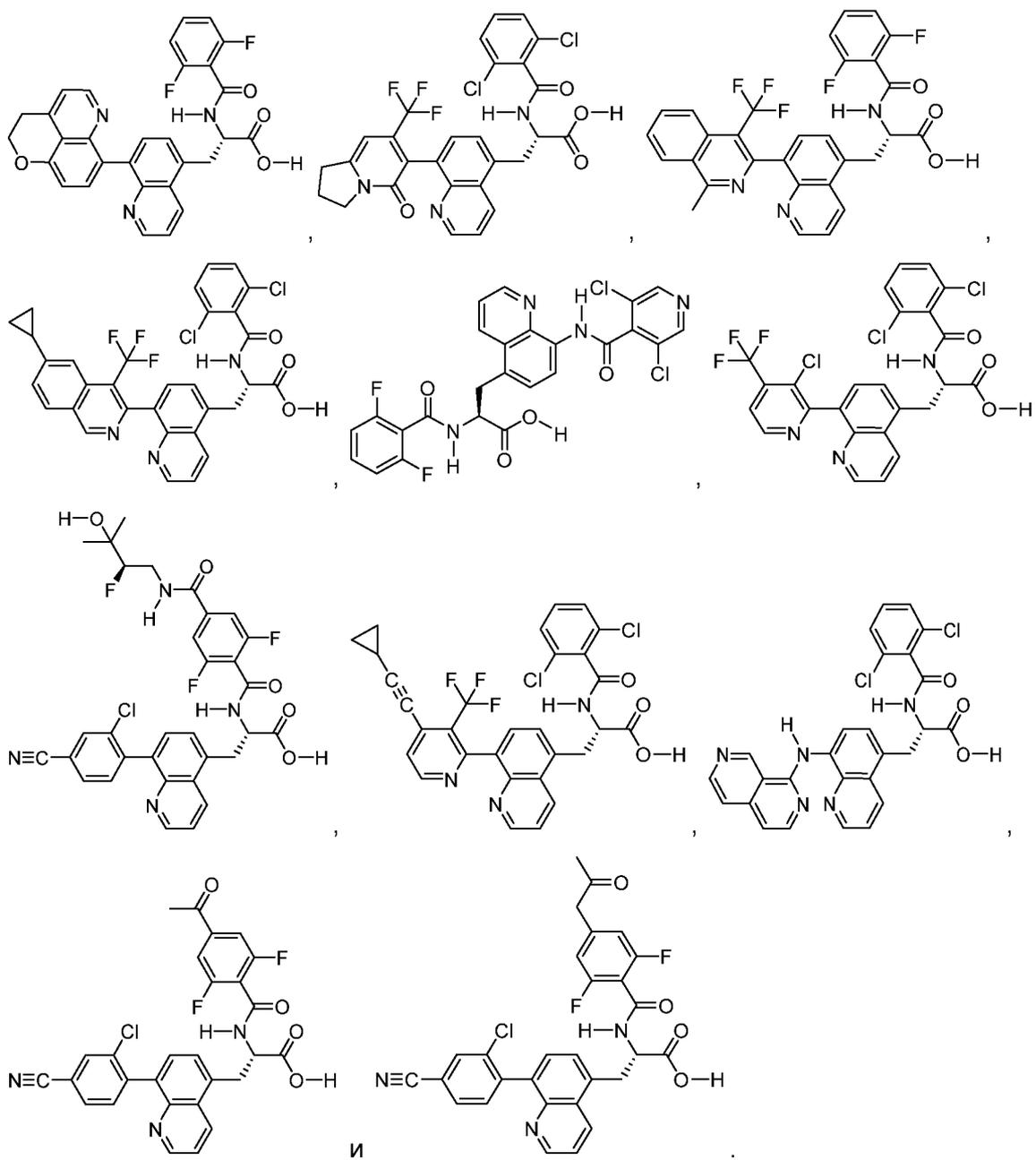




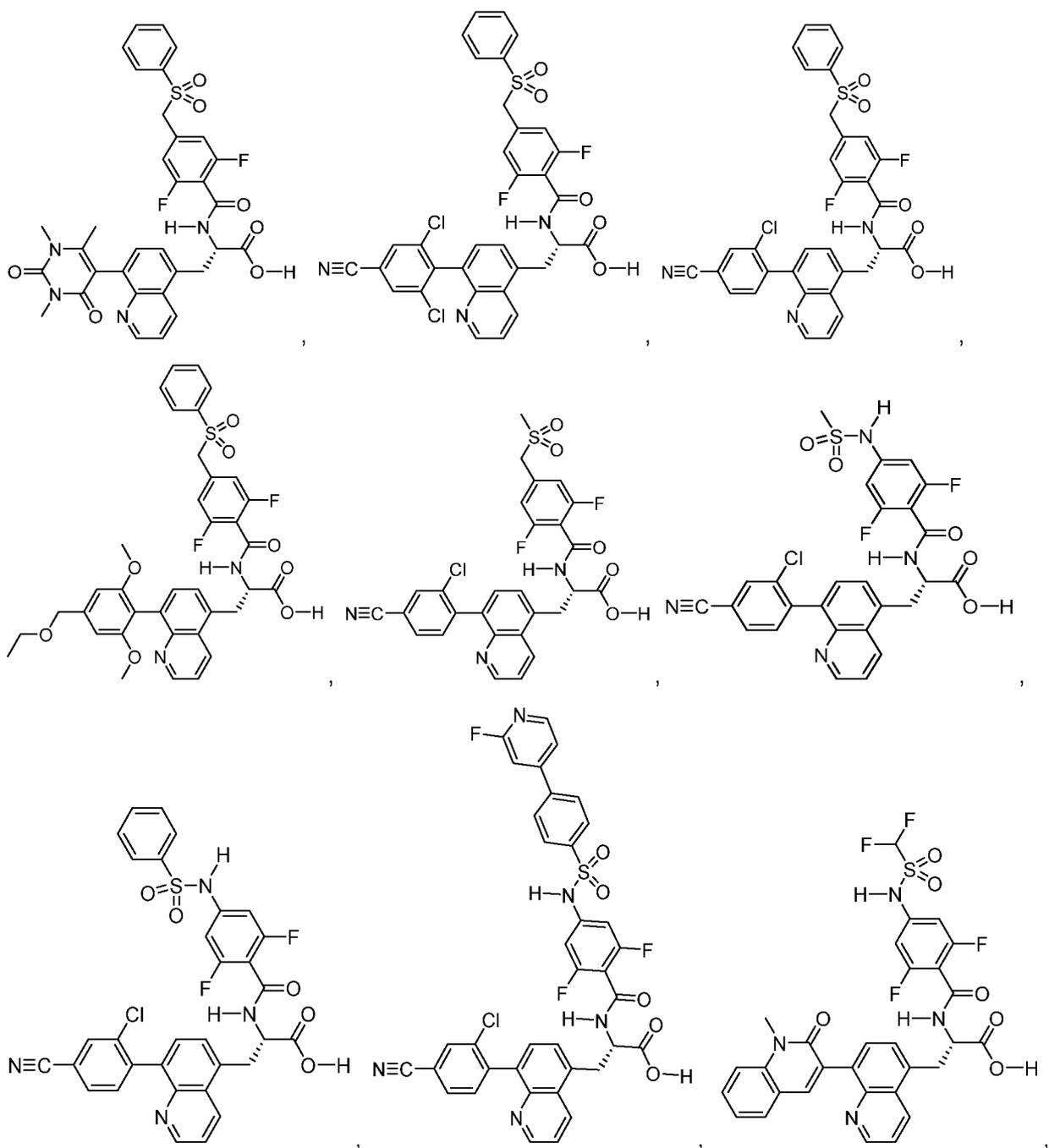


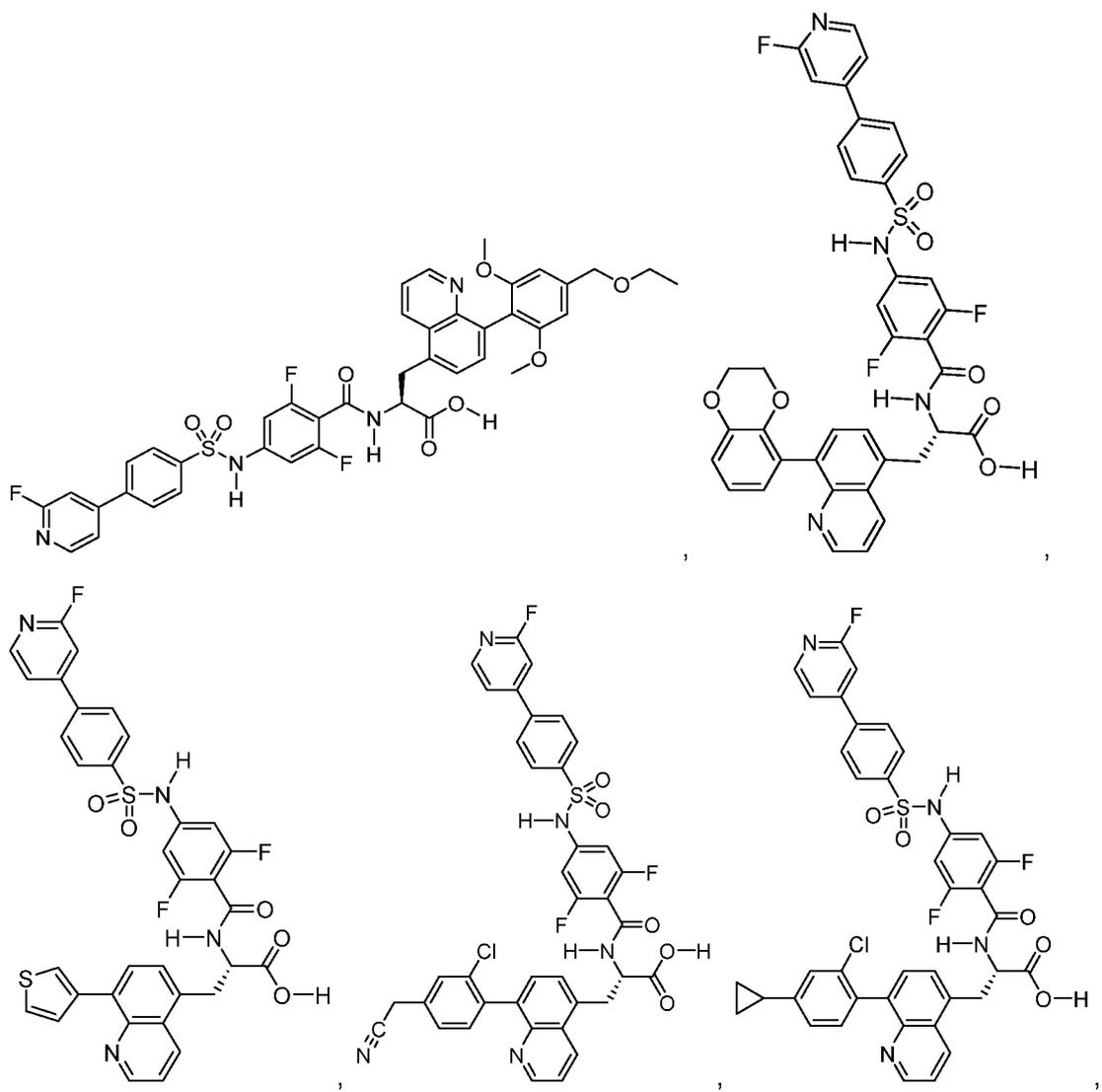


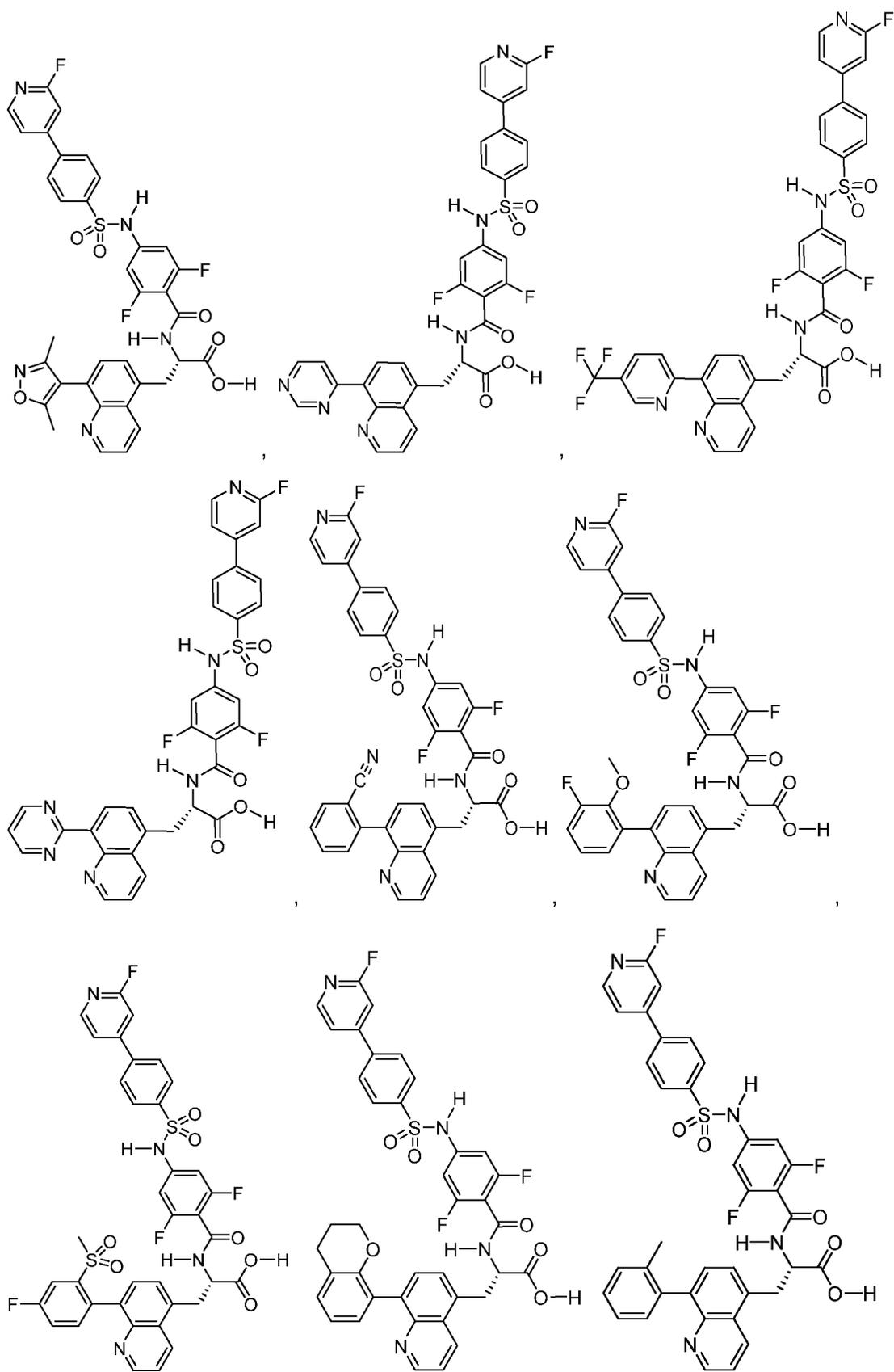


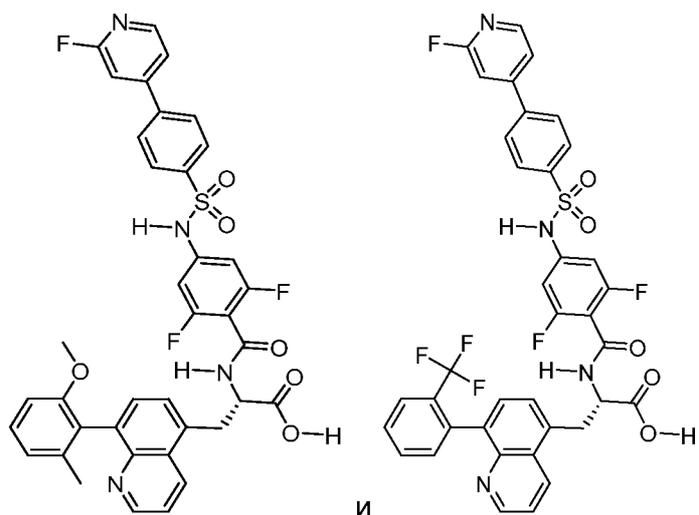


41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:

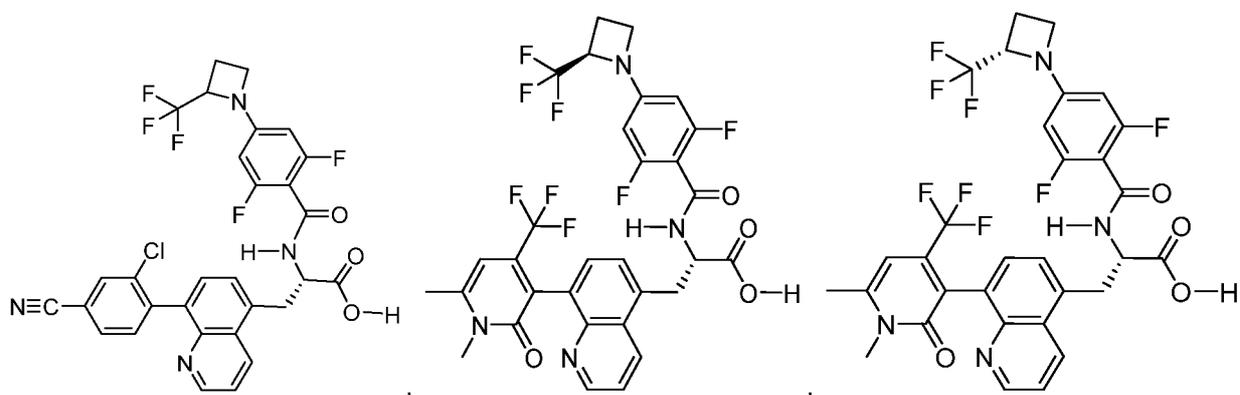


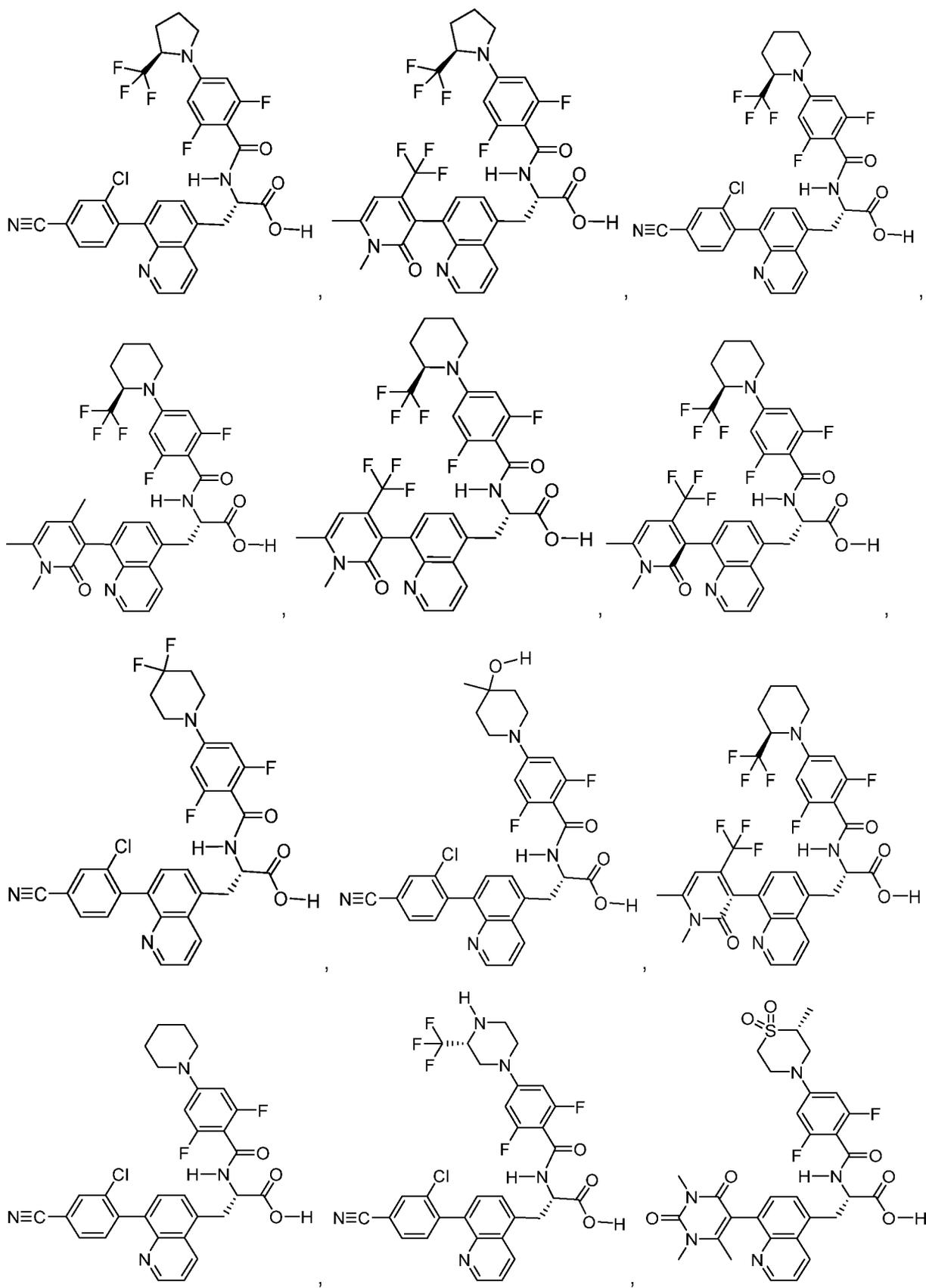


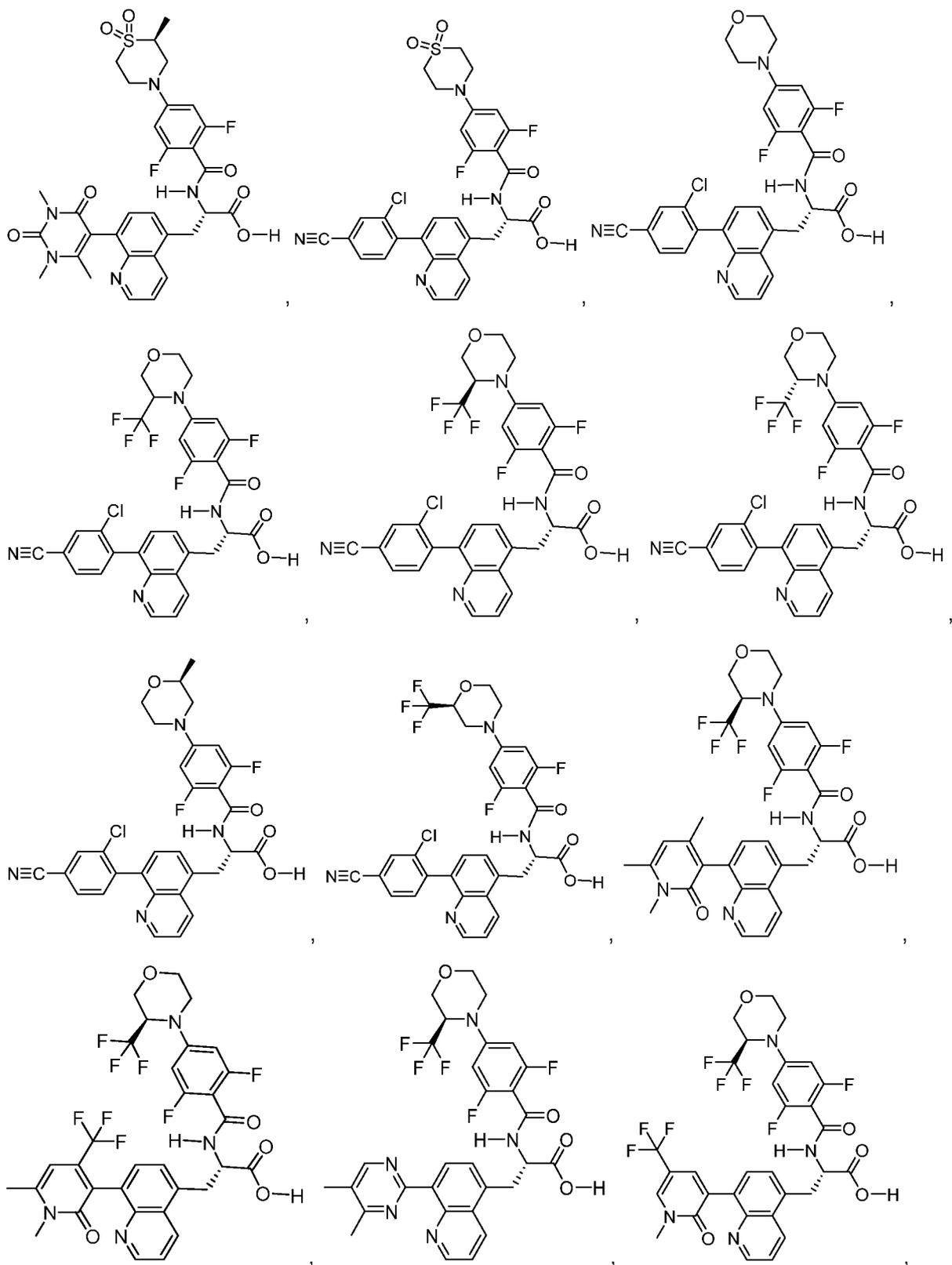


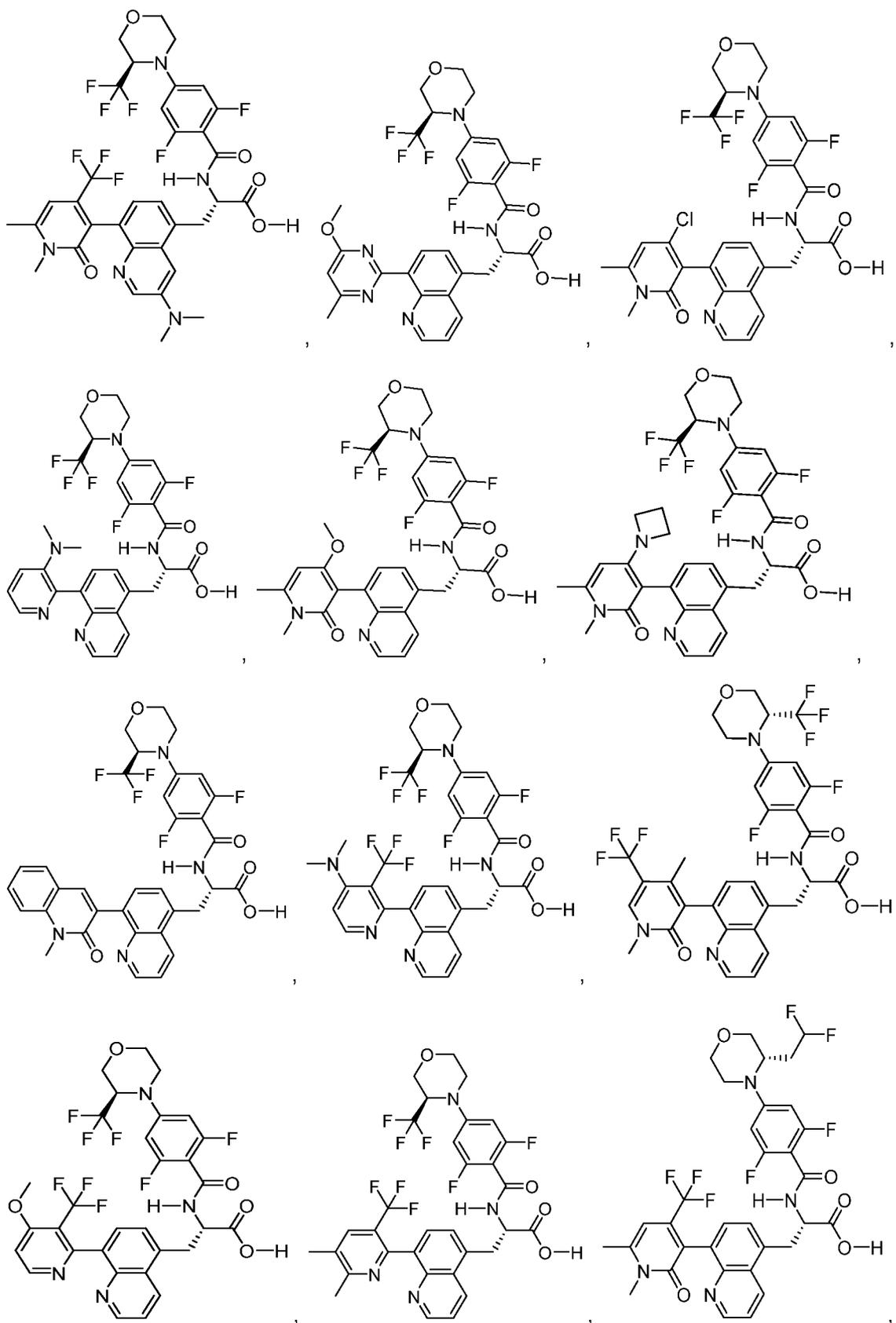


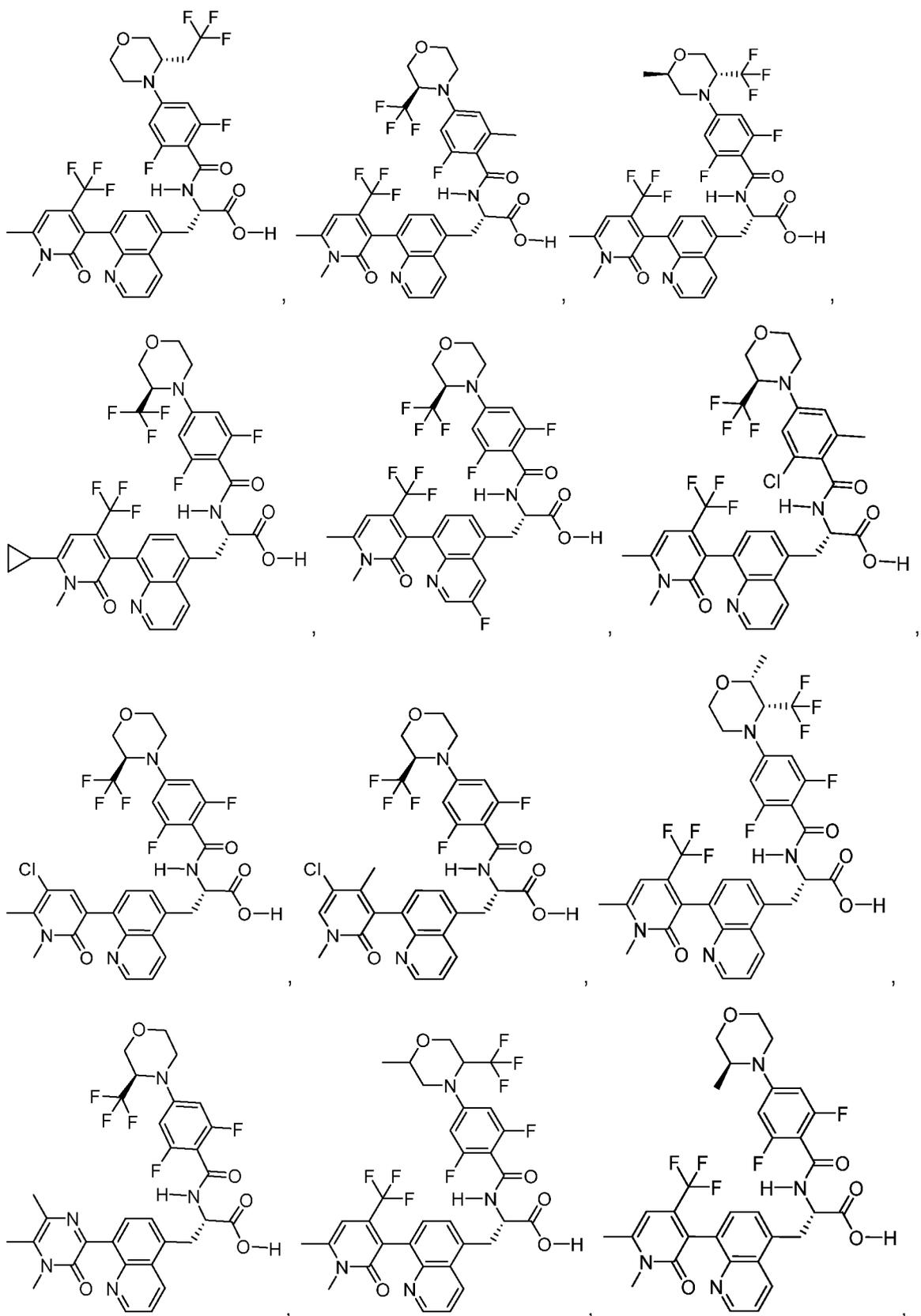
42. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:

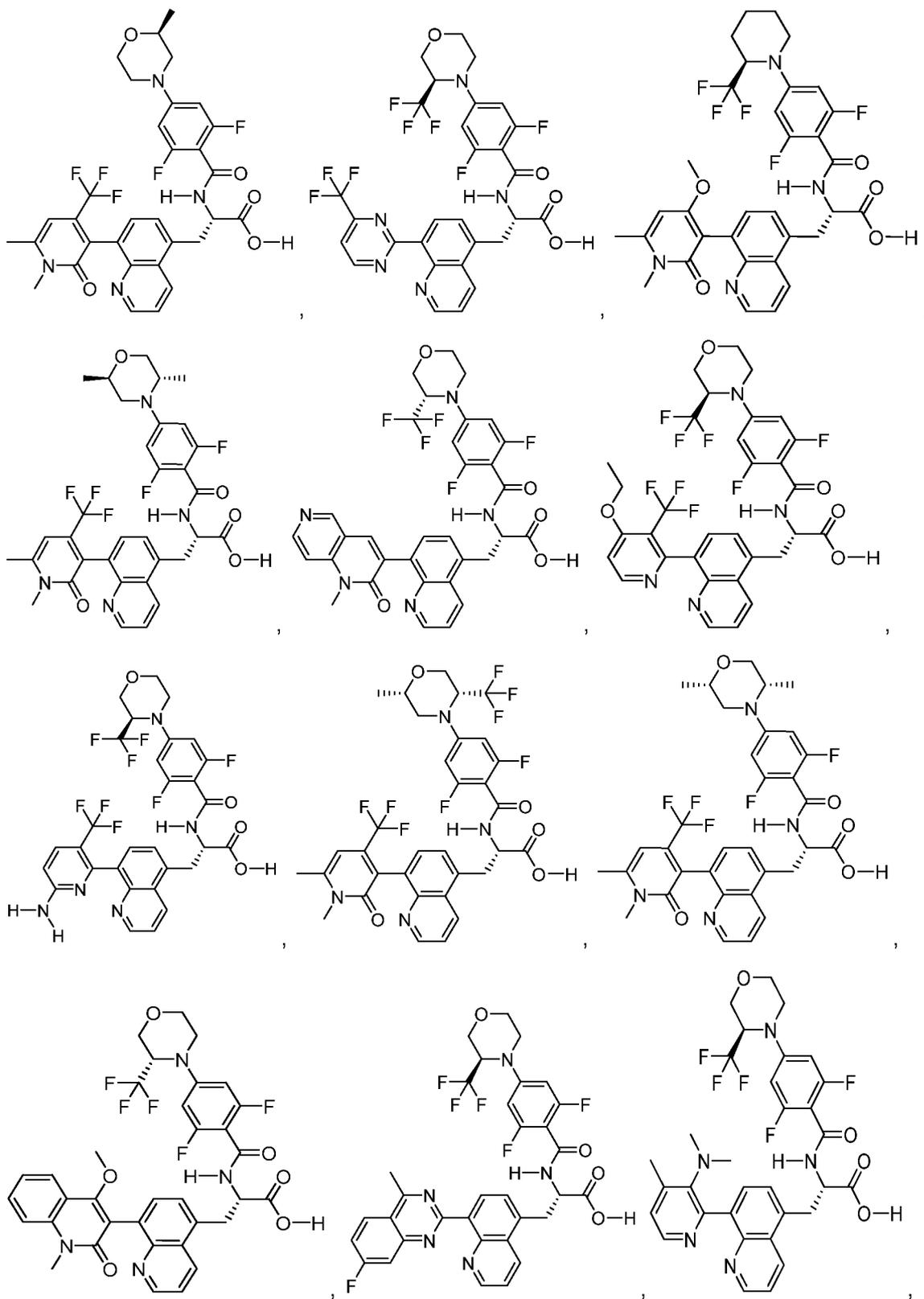


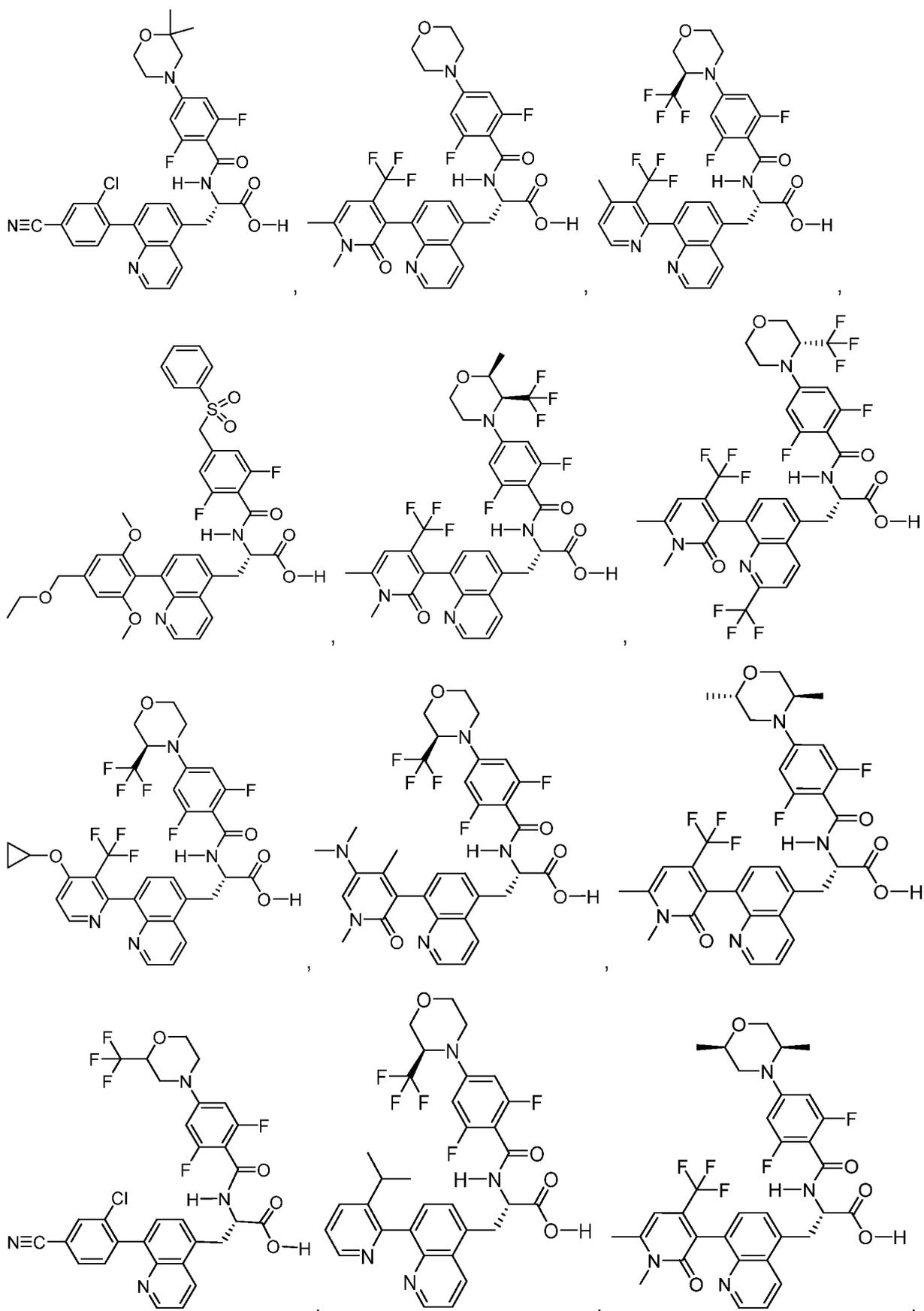


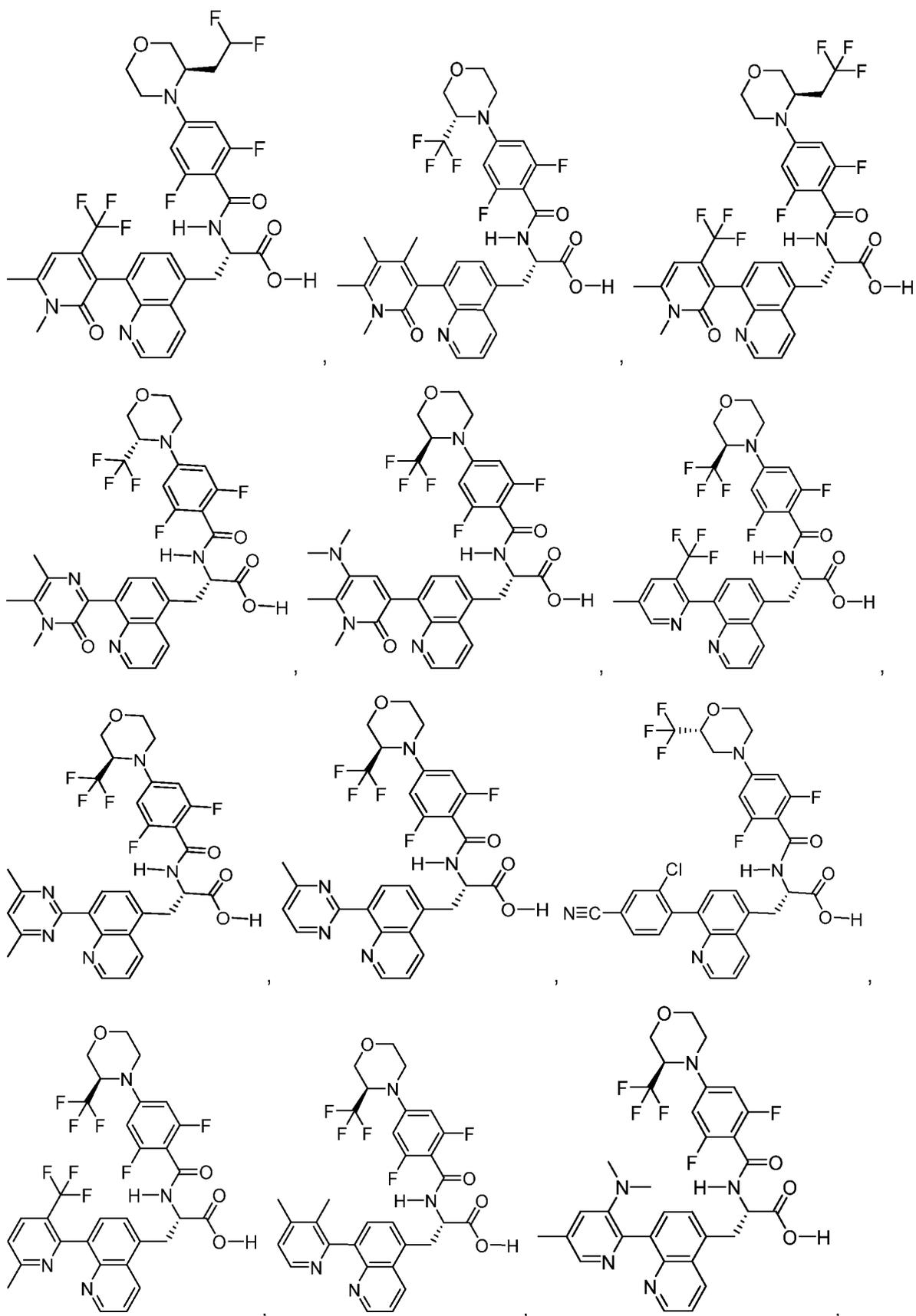


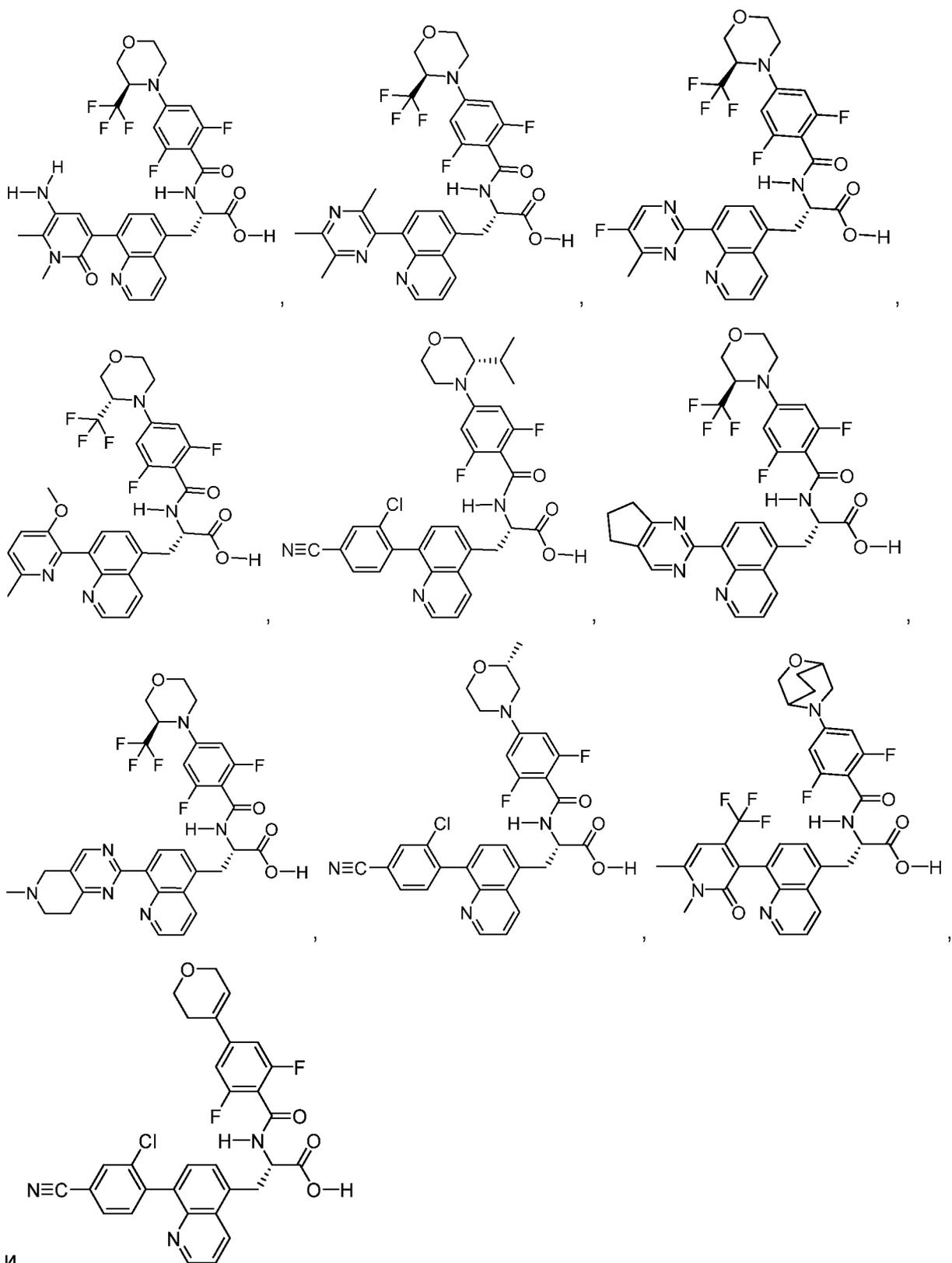




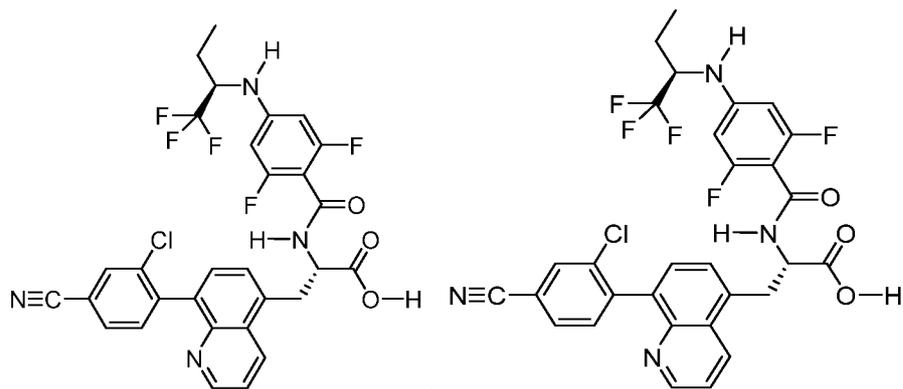




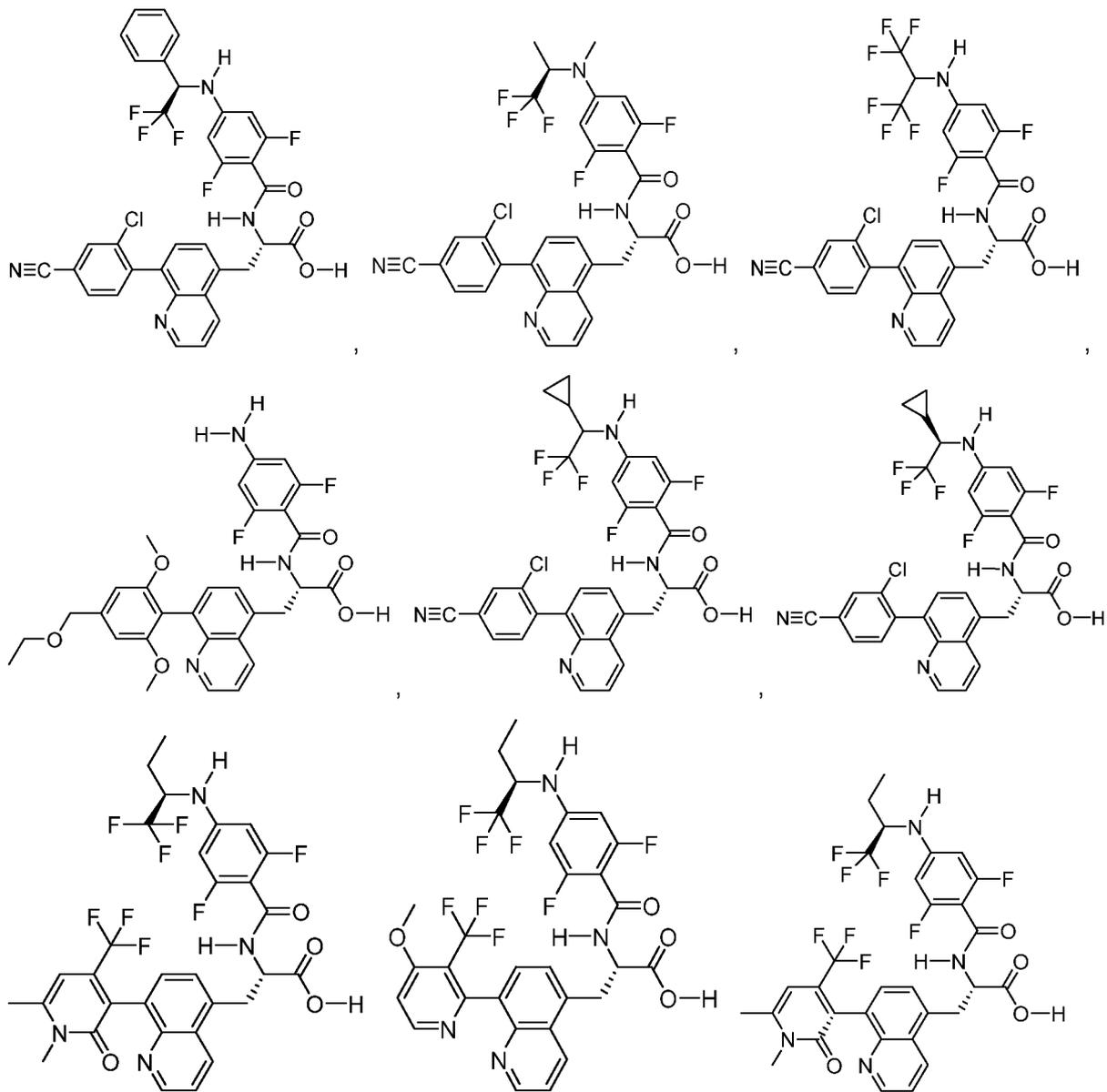


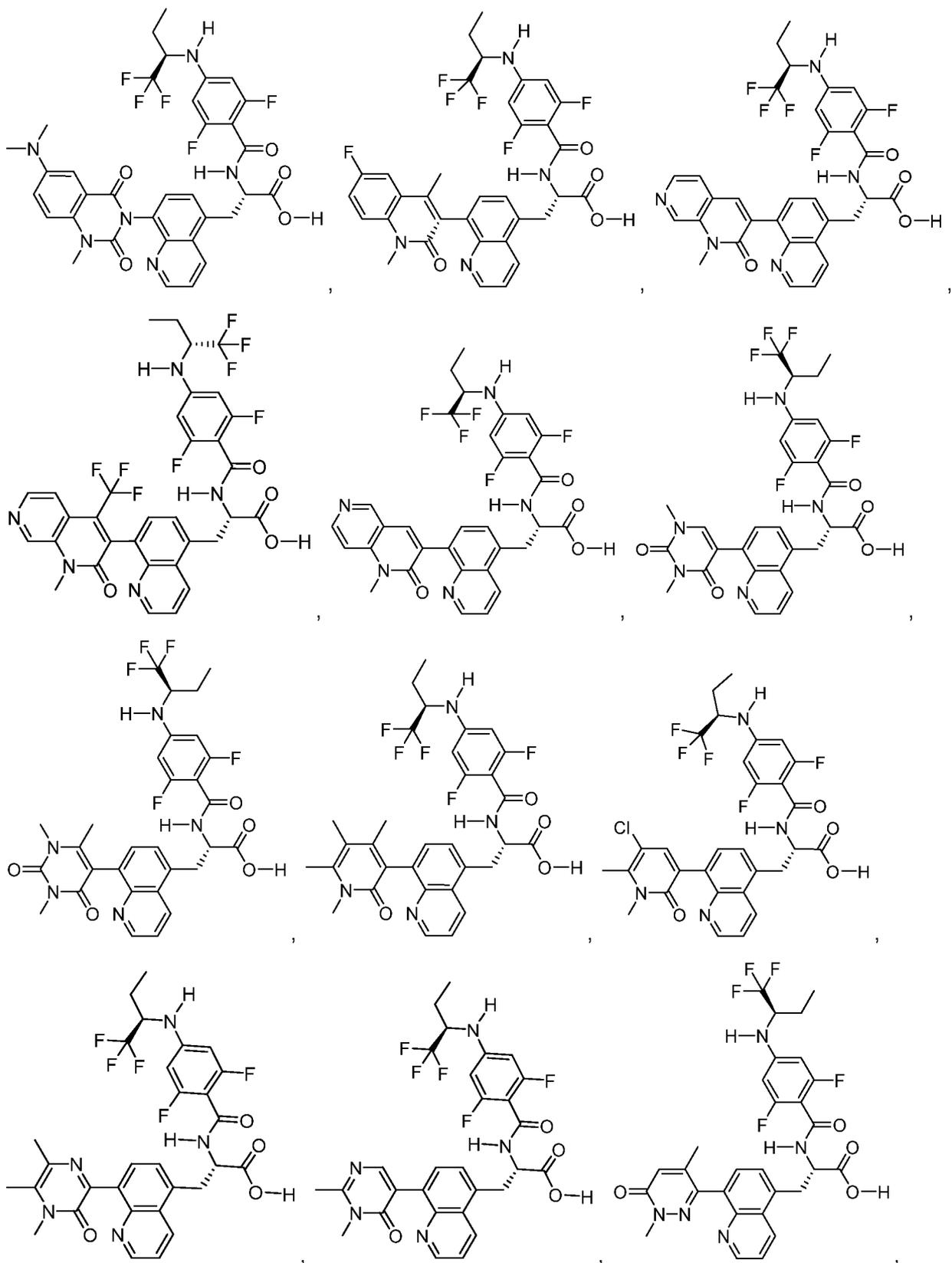


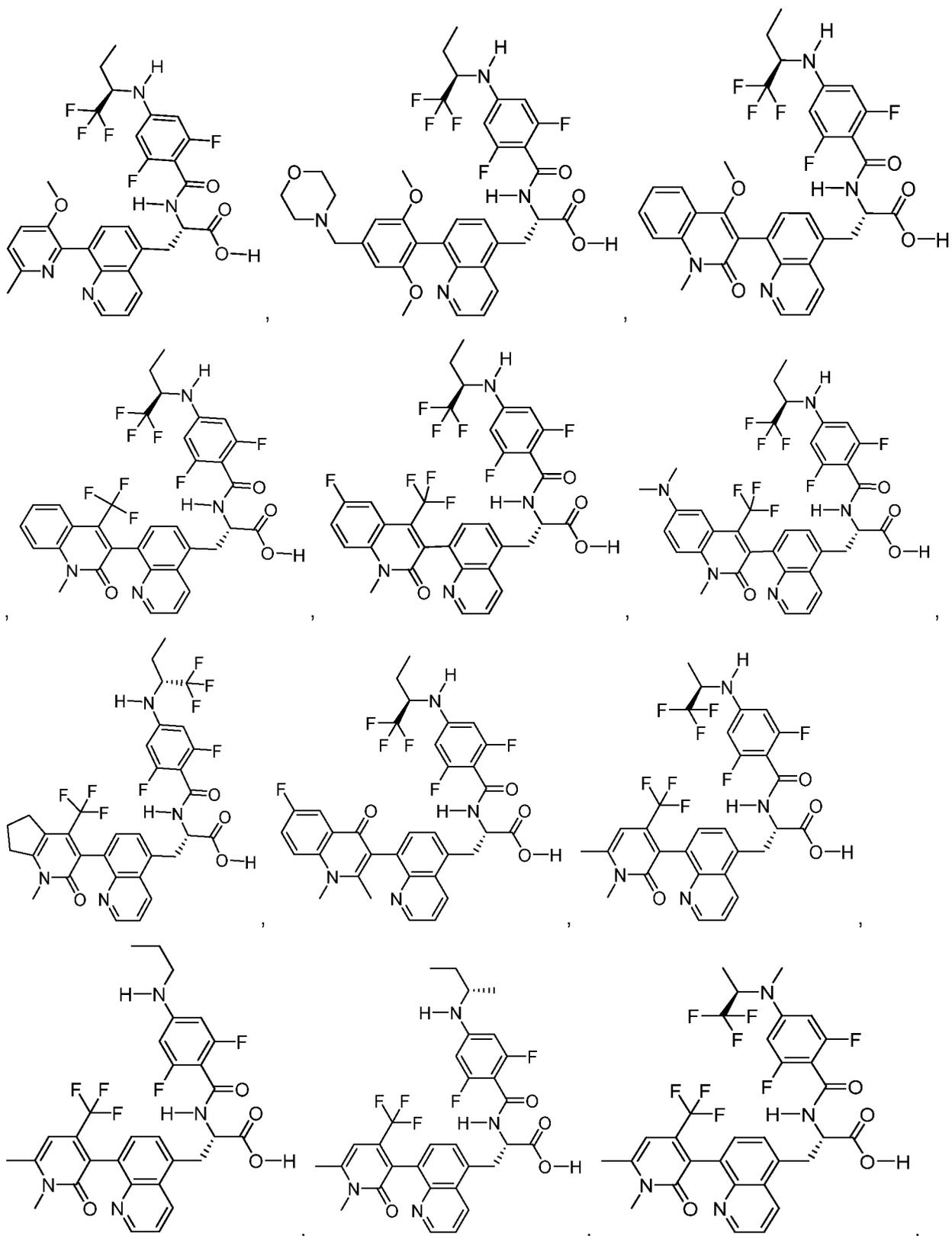
43. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение

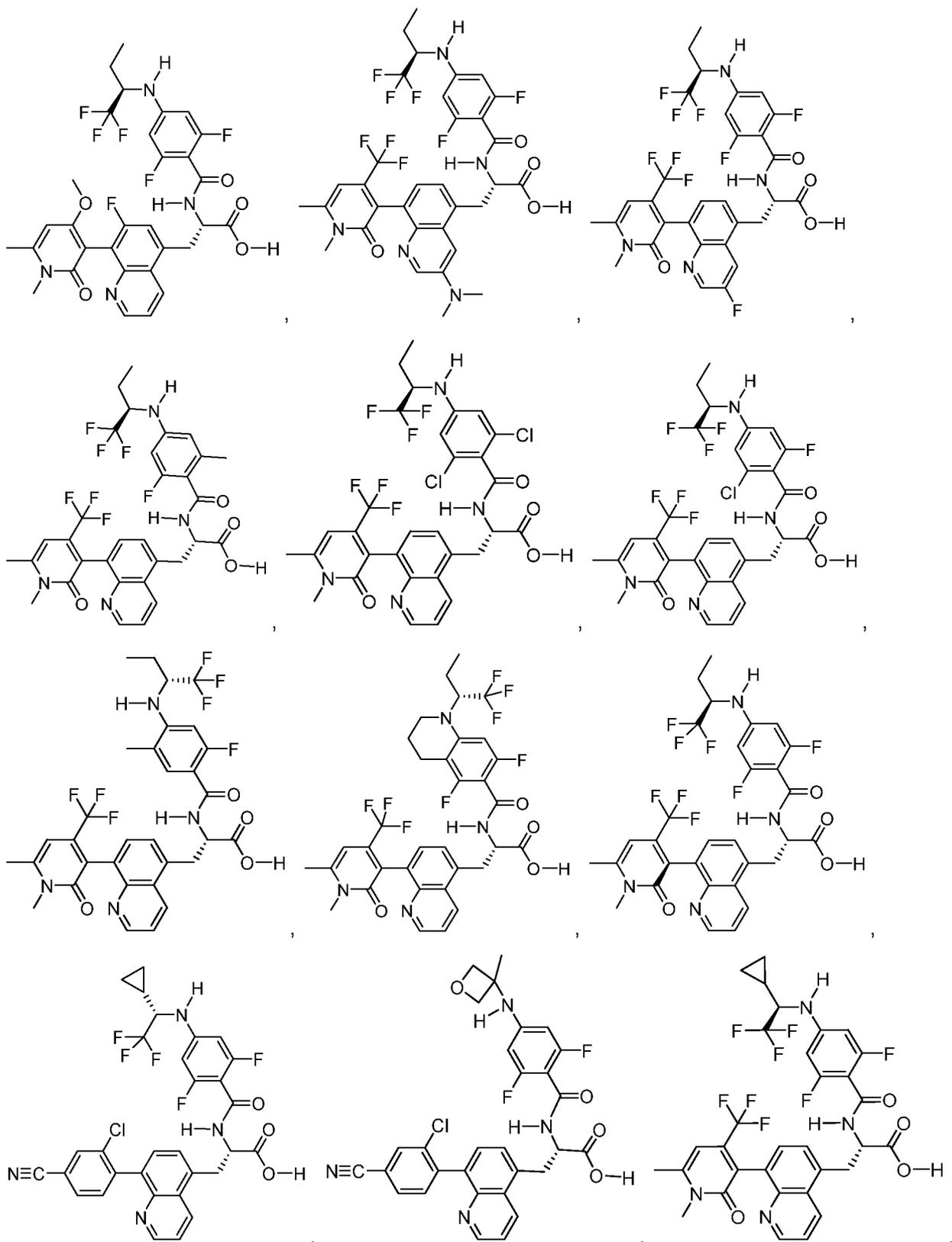


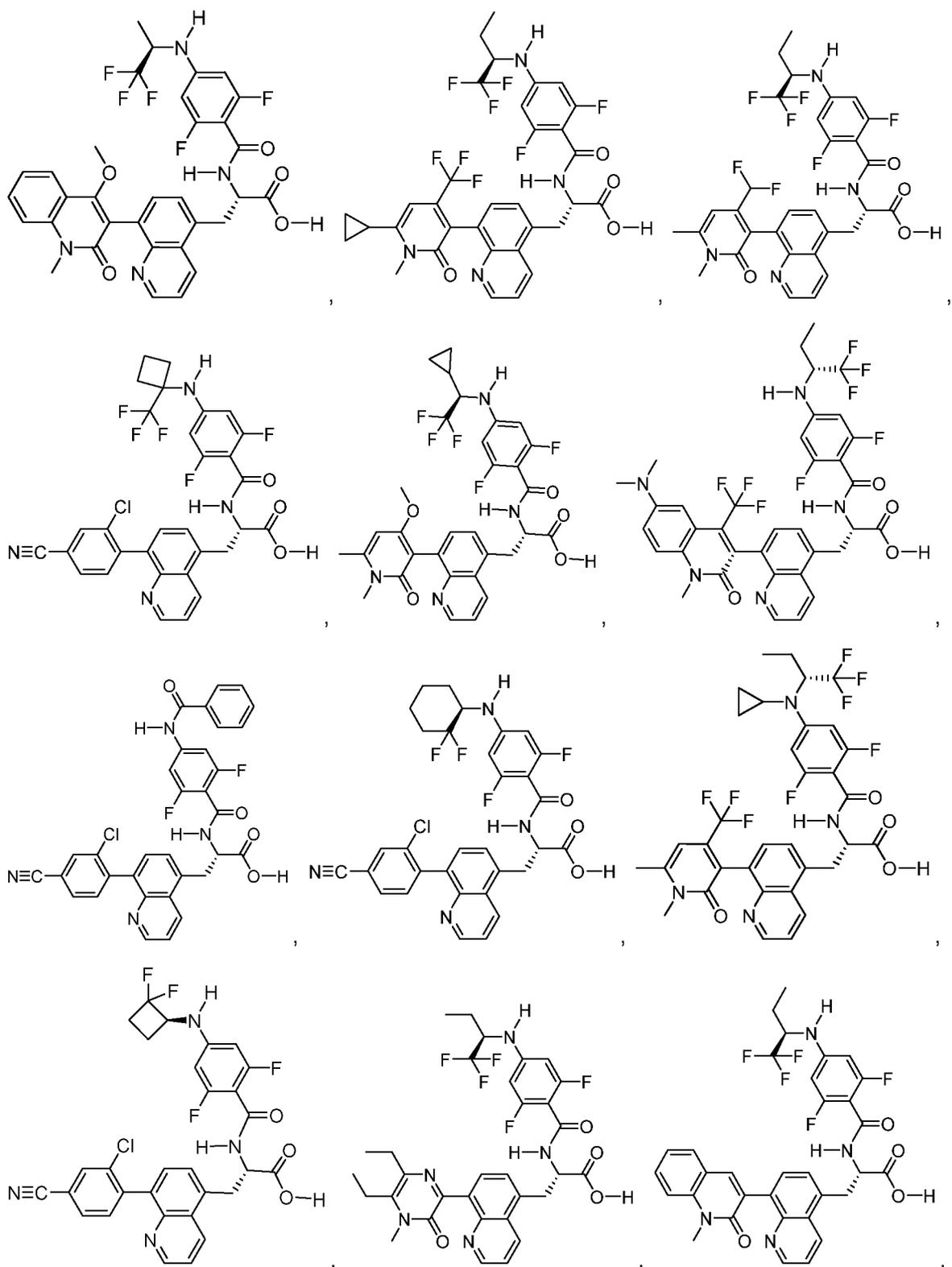
выбрано из:

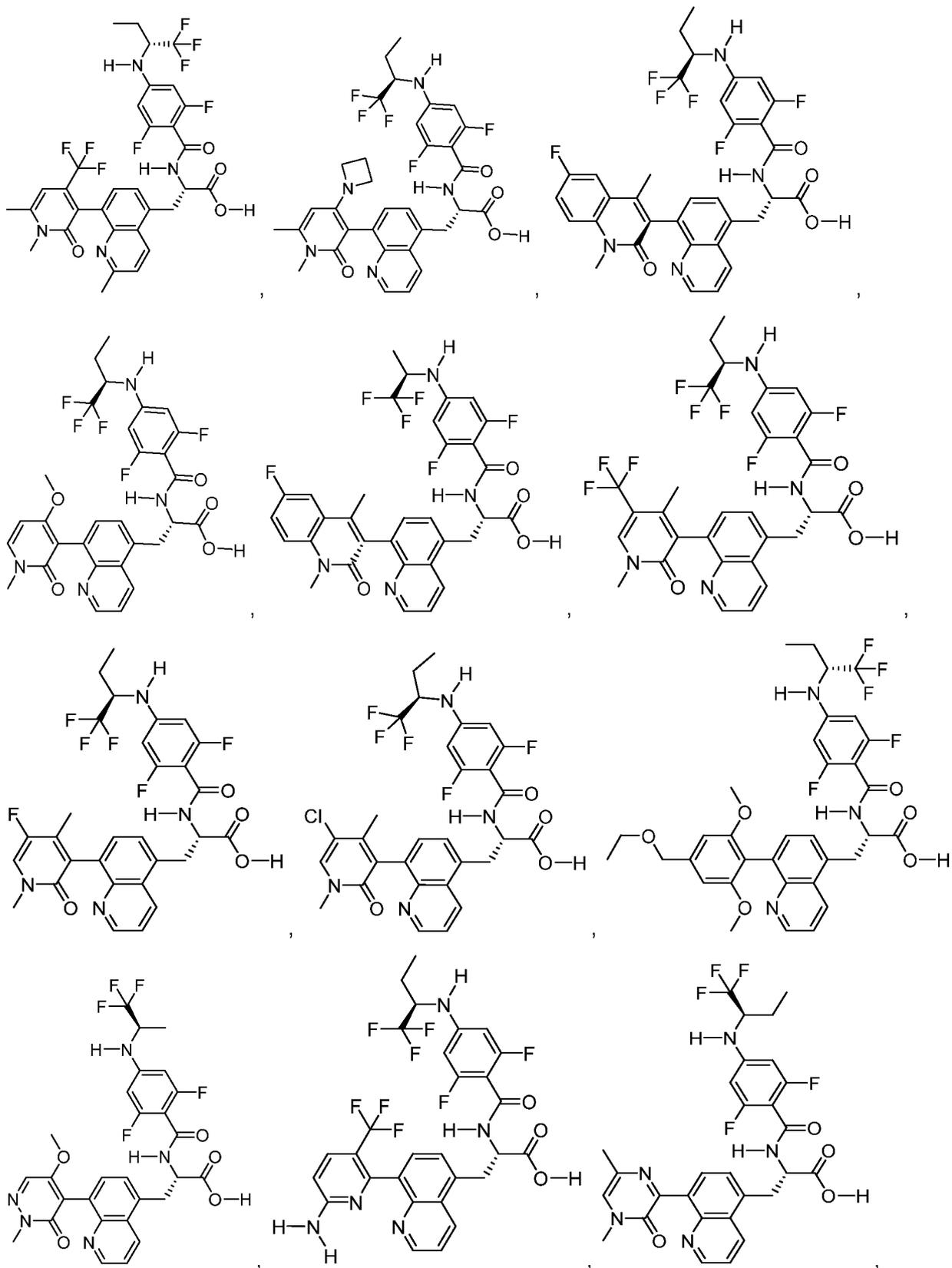


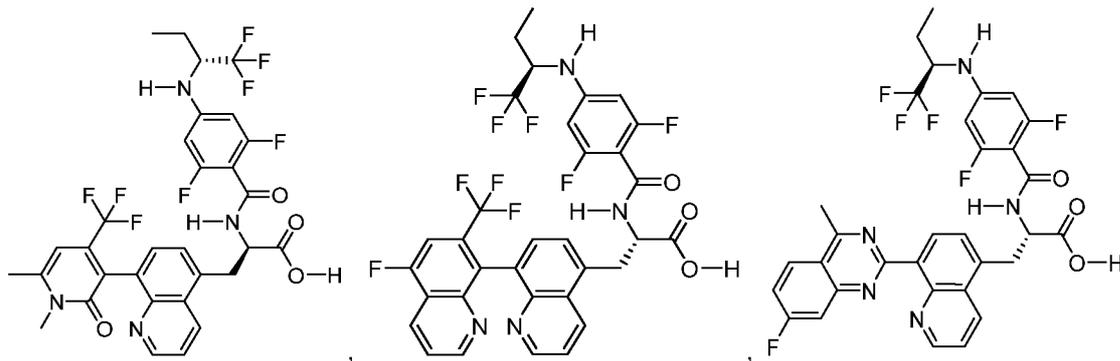
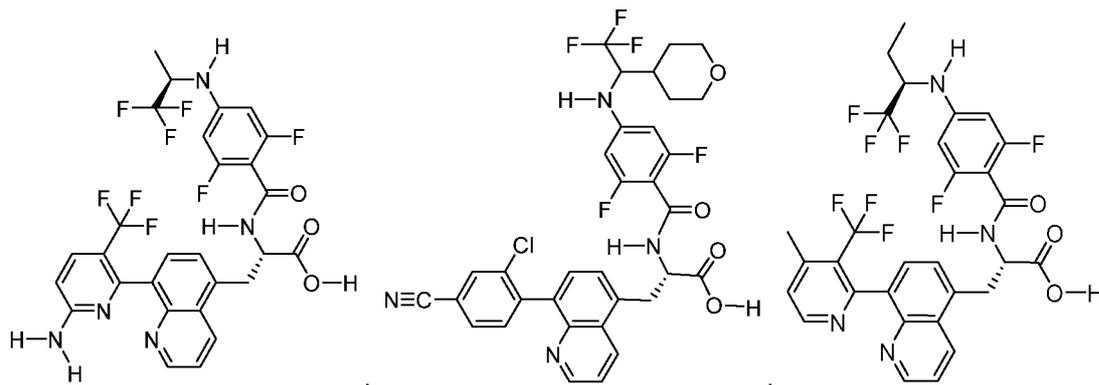
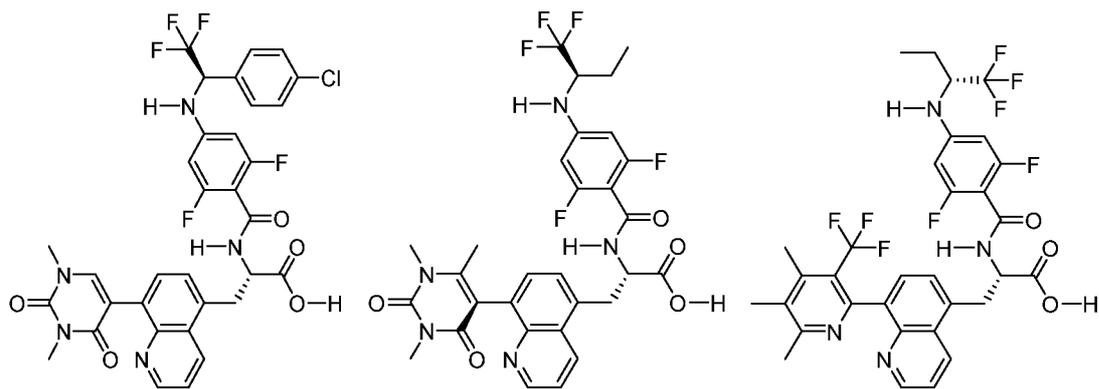
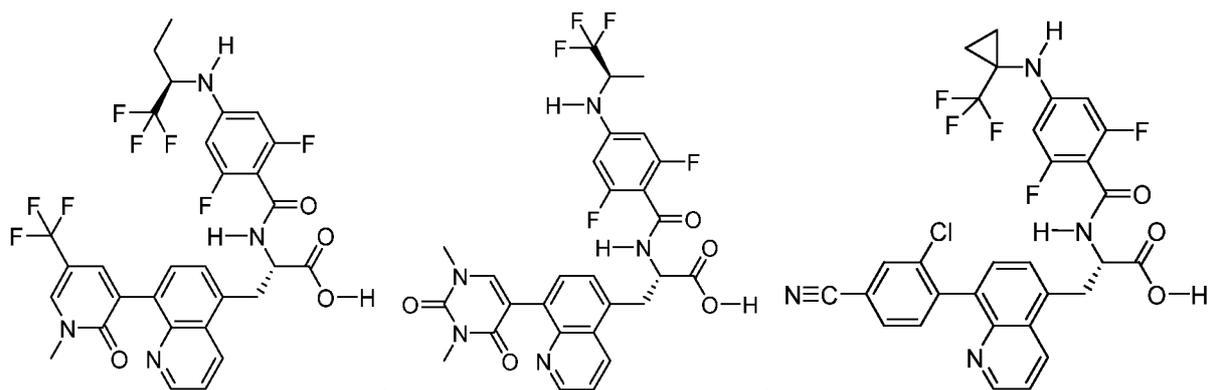


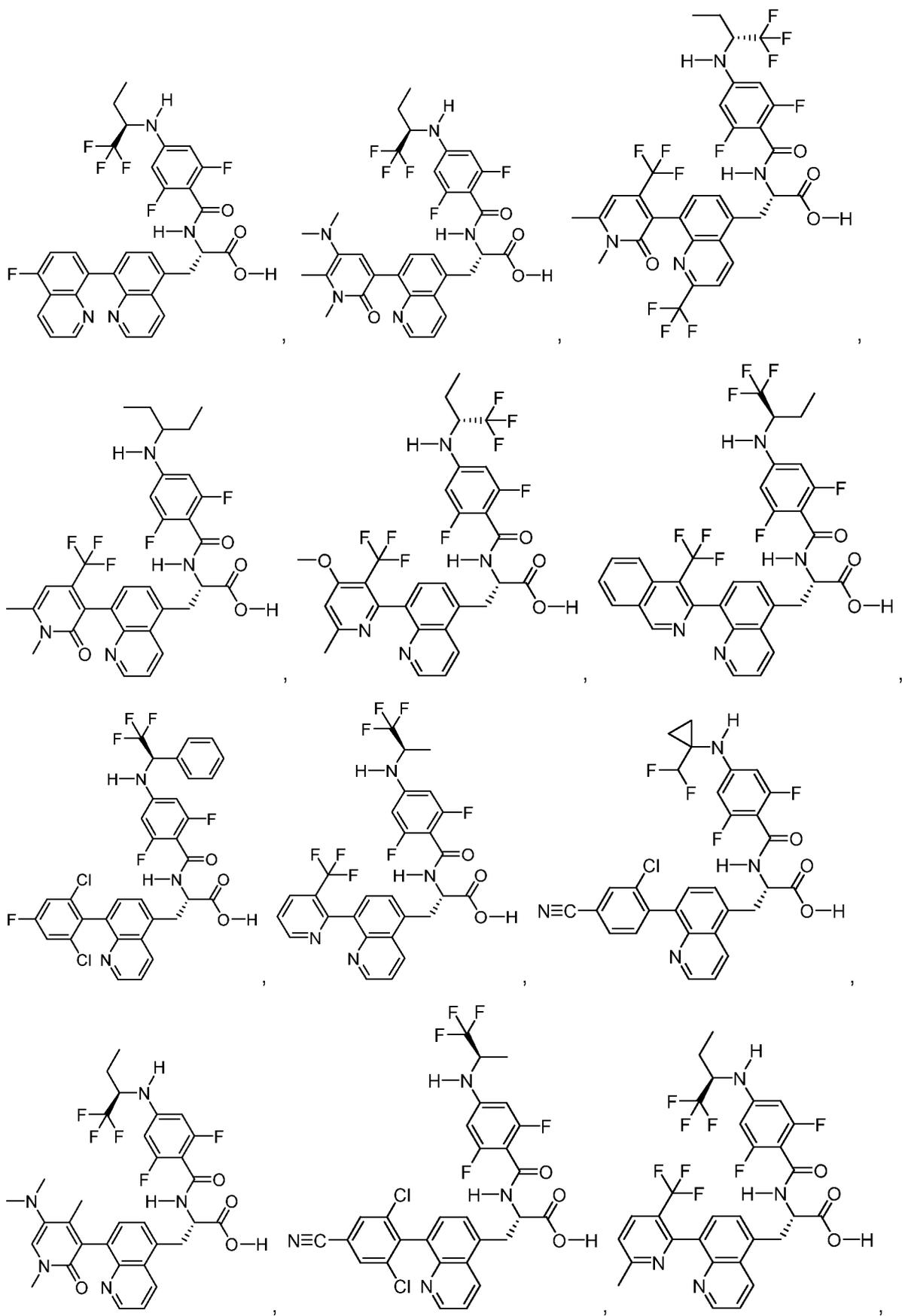


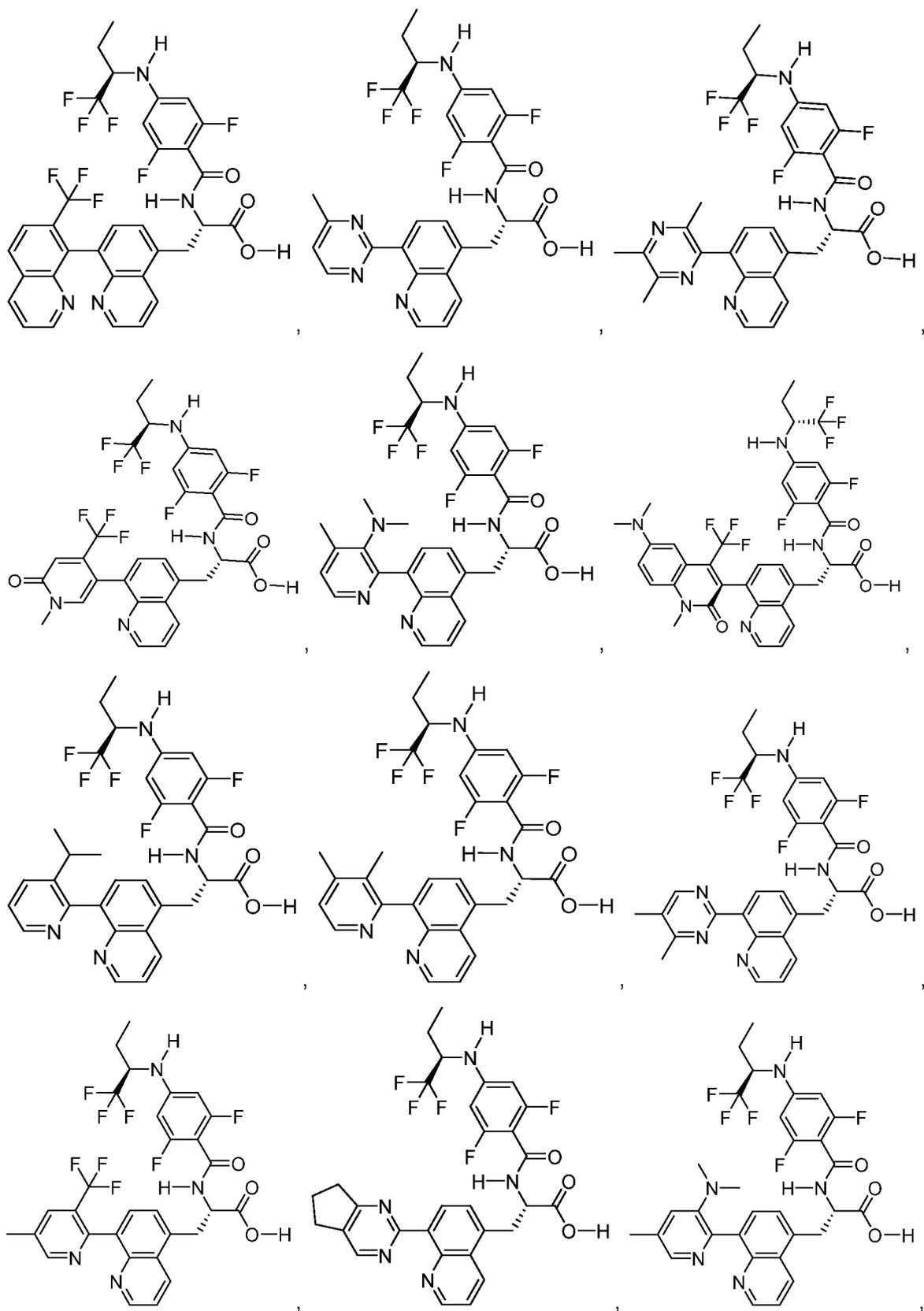


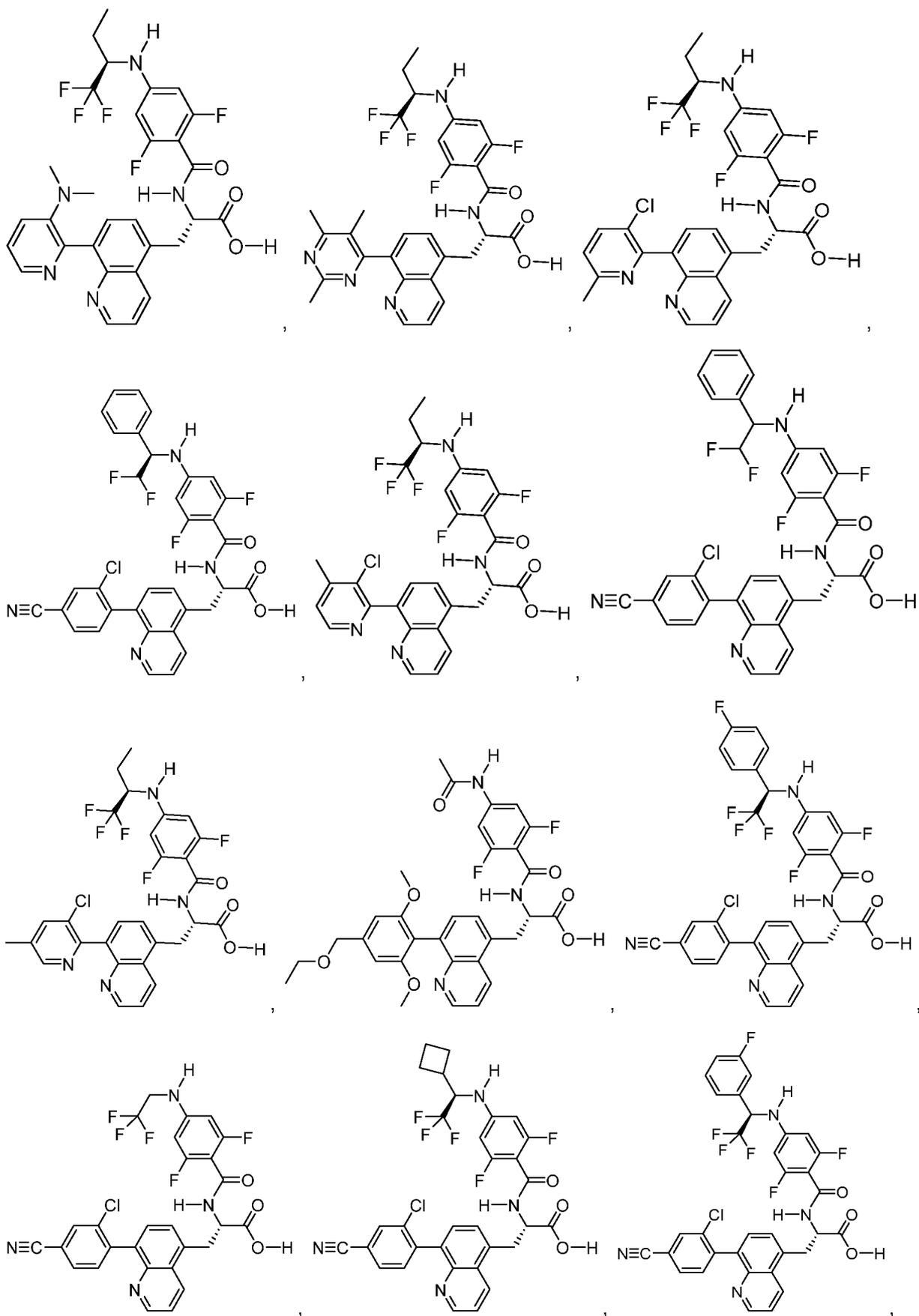


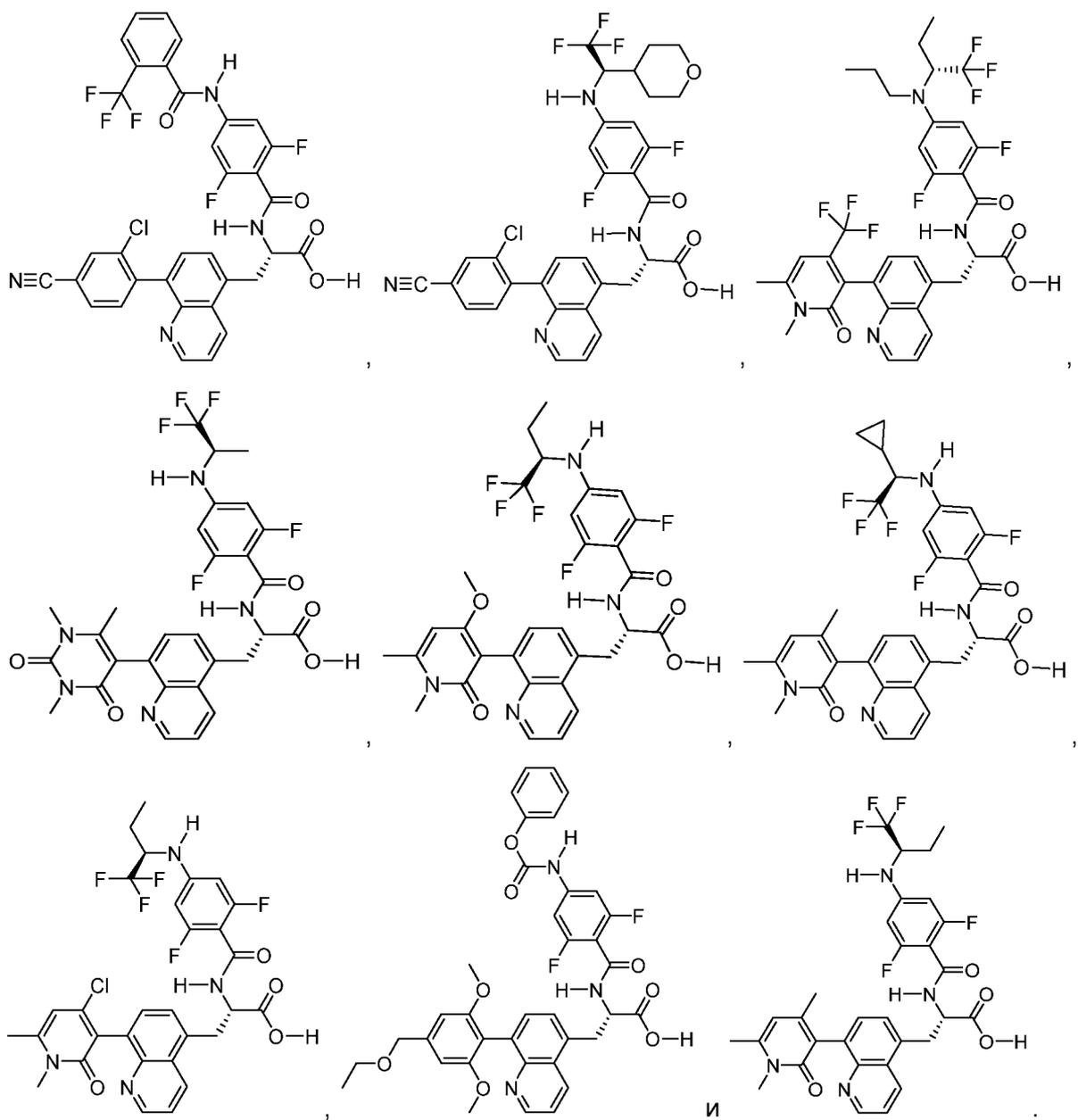




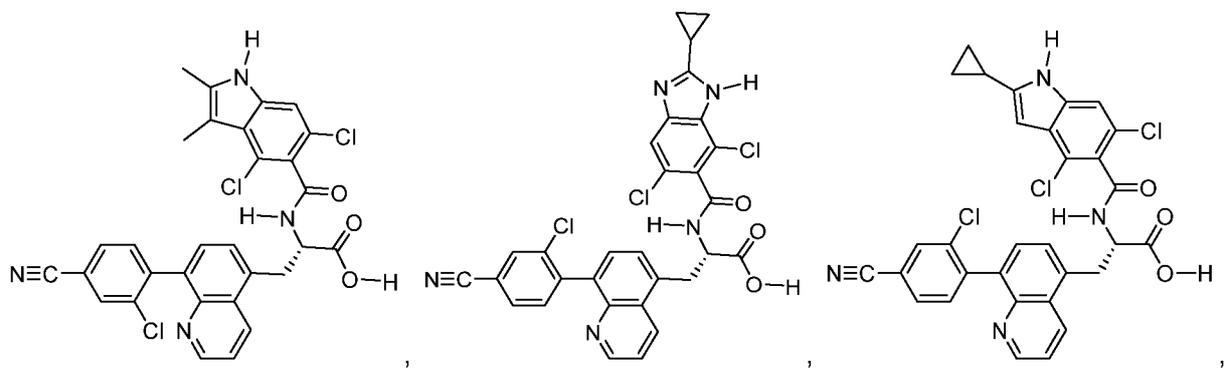


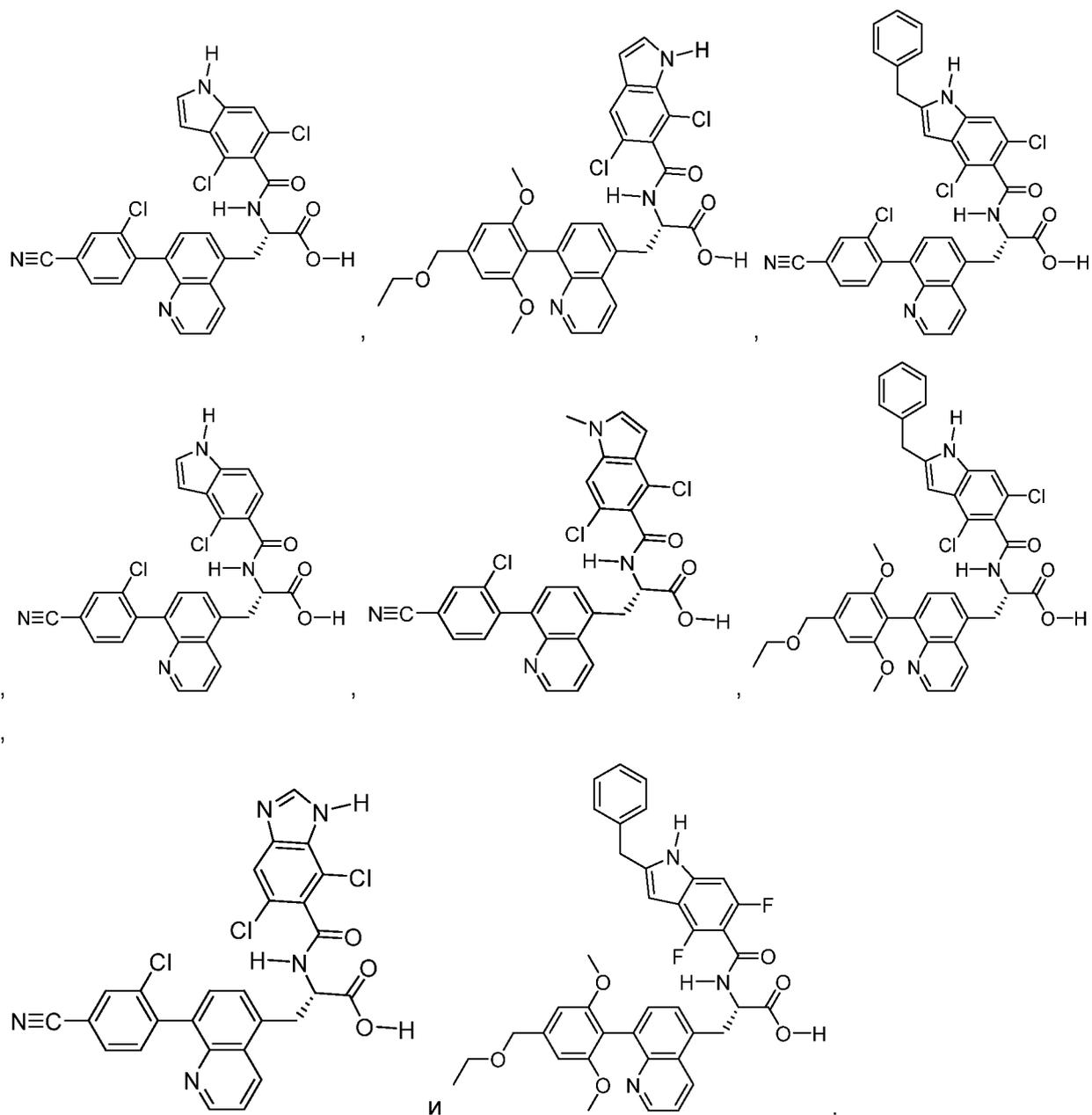




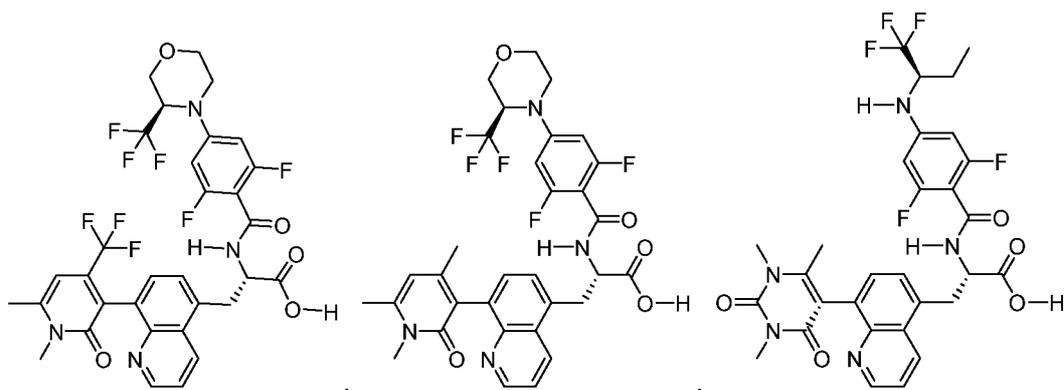


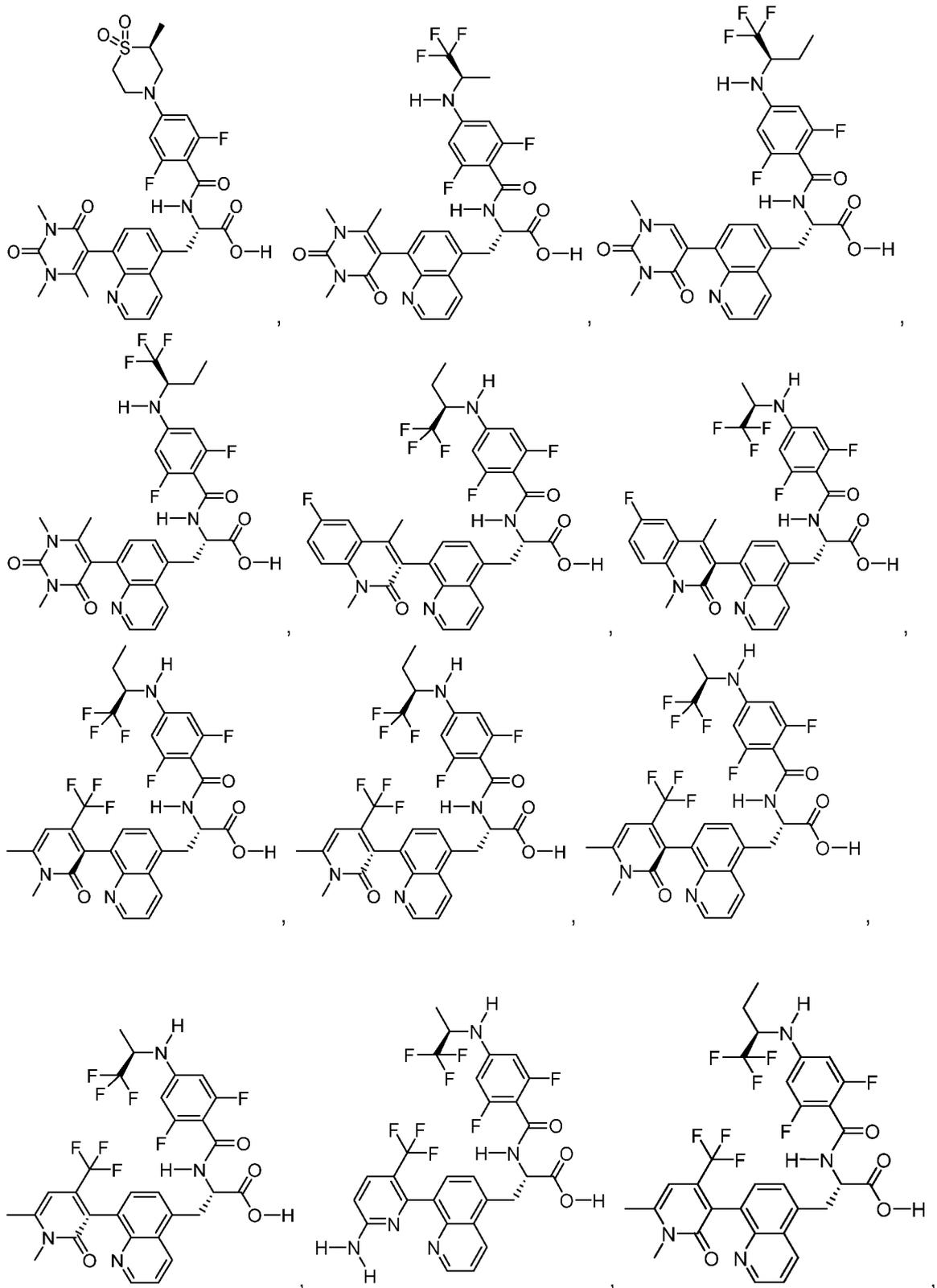
44. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из:

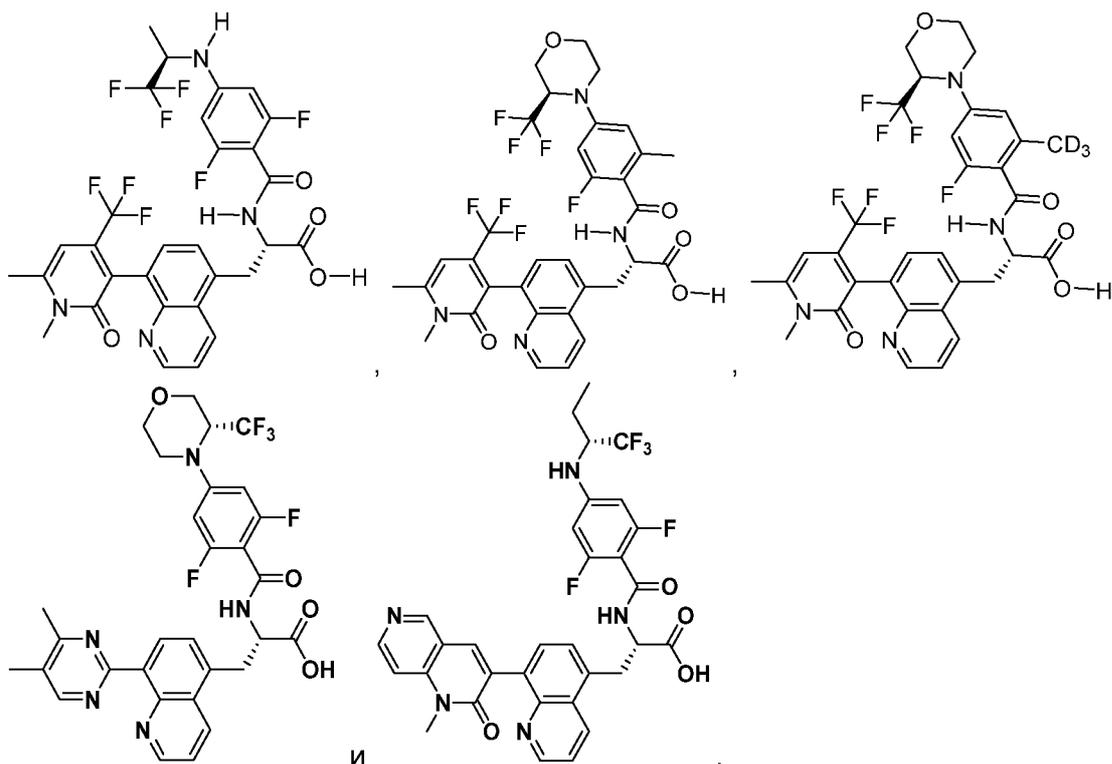




45. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:







46. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-45 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

47. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с интегрином $\alpha 4\beta 7$, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п. 46.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание.

49. Способ по любому из пп. 47-48, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ) и первичного склерозирующего холангита (PSC).

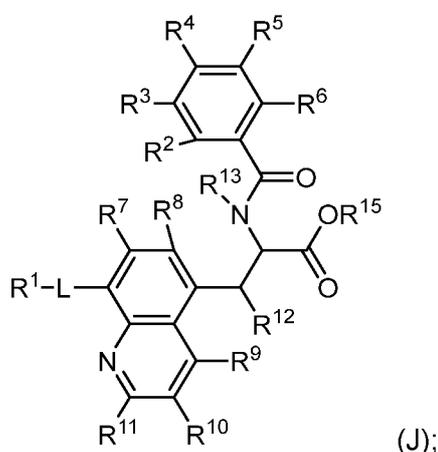
50. Способ по любому из пп. 44-49, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического соединения.

51. Применение соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного интегрином $\alpha 4\beta 7$.

52. Применение соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания.

53. Применение соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD).

54. Соединение формулы (J):



или его фармацевтически приемлемые соли, где:

L выбран из связи, -O-, -O-C(O)-*, -NH-, -C(O)-N(H)-* и -N(H)-C(O)-*; где * обозначает место присоединения L к R¹;

R¹ выбран из A¹, A², A³ и A⁴;

A¹ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий один-пять гетероатомов, независимо выбранных из S, N и O; где A¹ необязательно содержит один-три C(O); и где A¹ необязательно замещен одним-шестью R^a;

A² представляет собой C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одним-шестью R^a;

A³ представляет собой C₅₋₁₀циклоалкил или 5-14-членный гетероциклил; где A³ необязательно замещен одной-четырьмя группами, независимо выбранными из оксо и R^a; и

A⁴ представляет собой -NR^{a1}R^{a2};

где каждый R^a независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксила, $-S(O)_m-C_{1-6}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O-(3-6-членного гетероциклила)$, $-O-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкила и $-O$ -фенила;

где каждый C_{3-8} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, $-O-C_{3-8}$ циклоалкил, $-O-(3-6-членный гетероциклил)$, $-O-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил и $-O$ -фенил R^a независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкоксила; и

где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкоксил и $-S(O)_m-C_{1-6}$ алкил R^a необязательно замещен одним-тремя R^{a3} , где каждый R^{a3} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкоксила, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

где каждый C_{3-8} циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил R^{a3} необязательно замещен одним-тремя R^{a4} ; и каждый R^{a4} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкоксила, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

каждый R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, циано, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкоксила, $-NR^{b1}R^{b2}$, $-R^{b3}S(O)_mR^{b4}$, $-S(O)_mR^{b4}$, $-NR^{b1}S(O)_nR^{b4}$, $-COOR^{b1}$, $-CONR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}COOR^{b2}$, $-NR^{b1}COR^{b4}$, $-R^{b3}NR^{b1}R^{b2}$, $-S(O)_nNR^{b1}R^{b2}$, C_{3-12} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила;

где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-8} галогеналкил и C_{1-8} галогеналкоксил R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 необязательно замещен одним-двумя R^c ; где каждый R^c независимо выбран из азидо, оксо, циано, галогена, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкоксила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^c необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила и C_{3-6} циклоалкила;

где каждый C₆₋₁₀арил и 5-6-членный гетероарил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо необязательно замещен одним-пятью R^b; и

где каждый C₃₋₁₂циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо необязательно замещен одной-шестью группами, независимо выбранными из =CR^{b1}R^{b2} и R^b;

где каждый R^b независимо выбран из азидо, циано, галогена, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₆алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^b независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄алкоксила;

где каждый R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, C₁₋₈алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклила;

где каждый C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b1} и R^{b2} независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, -NR^{a1}R^{a2}, C₁₋₈алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и

где каждый C₁₋₈алкил и C₁₋₈галогеналкил R^{b1} и R^{b2} необязательно замещен одним или двумя R^{b5};

где R^{b3} представляет собой C₁₋₄алкилен;

где R^{b4} выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; где каждый C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и указанный 4-6-членный гетероциклил R^{b4} необязательно замещен одним-тремя R^{b6};

где каждый R^{b5} независимо выбран из циано, гидроксила, C₁₋₄алкоксила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклила; и каждый C₁₋₄алкоксил, C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил R^{b5} необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена,

циано, гидроксила, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила и фенила; и

где каждый R^{b6} независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; где каждый C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил R^{b6} независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкоксила; или

R^2 и R^3 , R^3 и R^4 или R^5 и R^6 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил или 5-6-членный гетероциклил; где каждый C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероциклил независимо необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-NR^{a1}R^{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-4} алкилен- C_{3-8} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- C_{6-10} арила и C_{1-4} алкилен-(5-6-членного гетероарила);

каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксила и $-NR^{a1}R^{a2}$;

R^{13} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; и

R^{15} выбран из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, $-C_{1-4}$ алкилен- $-NR^{a1}R^{a2}$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)NR^{a1}R^{a2}$ и $-L^1-R^{16}$;

где L^1 выбран из $-C_{1-4}$ алкилен-, $-C_{1-4}$ алкилен-O-, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)$ -, $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)$ -, $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)$ - C_{1-4} алкилен-, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)$ -O-, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)$ -O- C_{1-4} алкилен-, $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)$ -O-, $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)$ -O- C_{1-4} алкилен-, $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}C(O)$ -O- и $-C_{1-4}$ алкилен-O- $C(O)$ - NR^{a1} -; и

где R^{16} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

где каждый C_{3-10} циклоалкил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил R^{15} и R^{16} необязательно замещен одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, гидроксила, $-COOR^{b7}$, $NR^{a1}R^{a2}$, $-S(O)_2R^{a5}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкоксила и $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{a1}R^{a2}$;

каждый R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{1-6}$ галогеналкила;

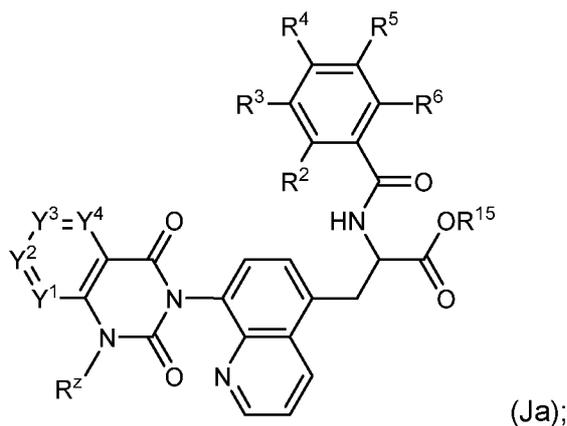
R^{a5} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{b7} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

m выбран из 0, 1 и 2; и

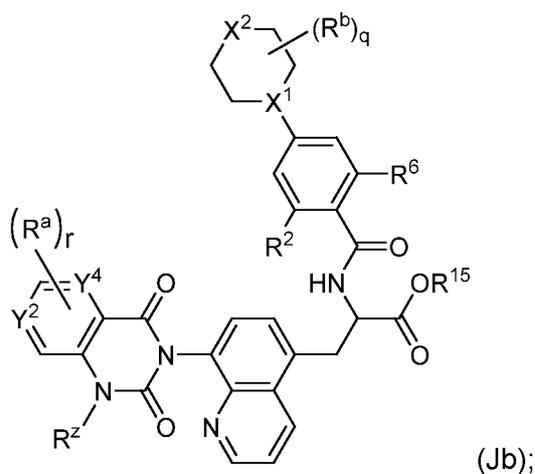
n выбран из 1 и 2.

55. Соединение по п. 54 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Ja):



где каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из CR^y и N; где каждый R^y независимо выбран из H и R^a ; и где R^z выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла.

56. Соединение по п. 54 или 55 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Jb):



где каждый Y^2 и Y^4 независимо выбран из CR^y и N; где каждый R^y независимо выбран из H и R^a ;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла;

X^1 выбран из CR^{x1} и N;

X^2 выбран из $CR^{x1}R^{x2}$, NR^{x2} , O и $S(O)_2$;

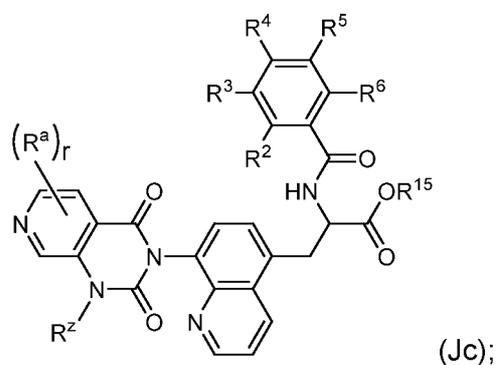
где R^{x1} выбран из H и R^b ; и

R^{x2} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

q выбран из 0, 1, 2 и 3; и

r выбран из 0, 1 и 2.

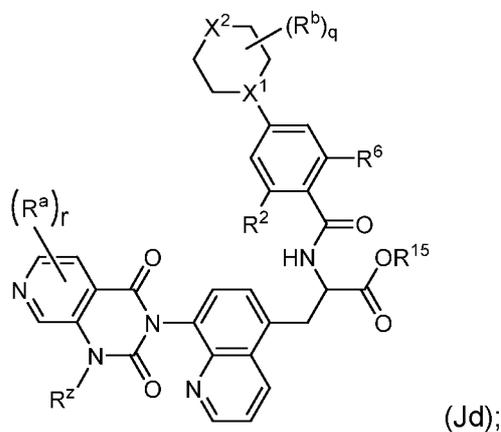
57. Соединение по п. 54 или 55 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Jc):



где R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла; и

r выбран из 0, 1, 2 и 3.

58. Соединение по любому из пп. 54-57 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Jd):



где R^z выбран из H, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, и $-CH_2CH_3$;

X^1 выбран из CR^{x1} и N;

X^2 выбран из $CR^{x1}R^{x2}$, NR^{x2} , O и $S(O)_2$;

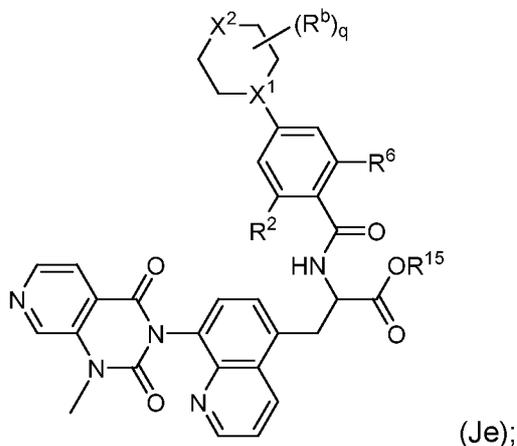
где R^{x1} выбран из H и R^b ; и

R^{x2} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

q выбран из 0, 1, 2 и 3; и

г выбран из 0, 1, 2 и 3.

59. Соединение по любому из пп. 54-58 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Je):



где X^1 выбран из CR^{x1} и N;

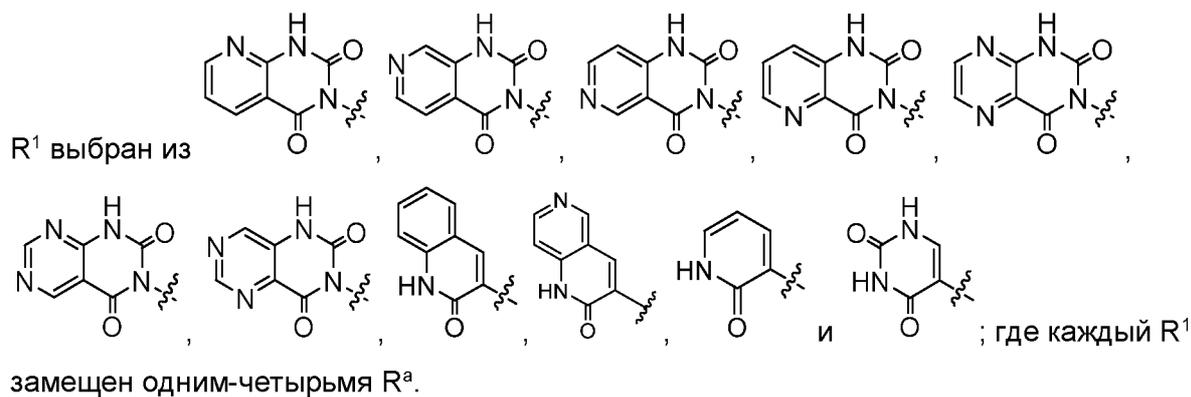
X^2 выбран из $CR^{x1}R^{x2}$, NR^{x2} и O;

где R^{x1} выбран из H и R^b ; и

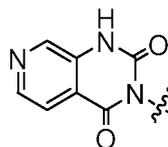
R^{x2} выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; и

q выбран из 0, 1, 2 и 3.

60. Соединение по п. 1 или 54 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

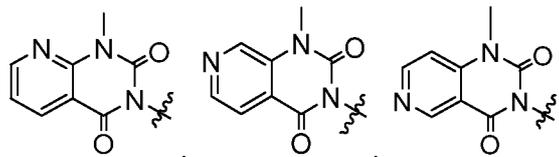


61. Соединение по любому из пп. 1, 54 и 60 или его фармацевтически приемлемая

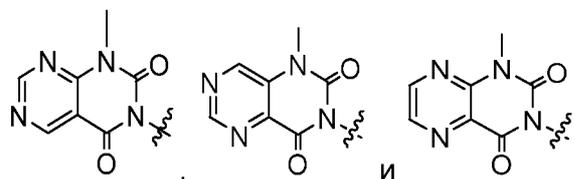
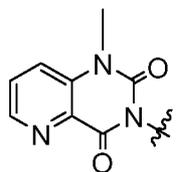


соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой , замещенный одним-двумя R^a; и где каждый R^a независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила и C₃₋₆циклоалкила.

62. Соединение по любому из пп. 1, 54 и 60 или его фармацевтически приемлемая



соль, отличающееся тем, что R¹ выбран из



63. Соединение по любому из пп. 54, 55 и 57, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ и R⁵ представляют собой H.

64. Соединение по любому из пп. 54-63 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R² и R⁶ независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋

4алкоксила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄галогеналкоксила, C₃₋₆циклоалкила и 3-7-членного гетероциклила.

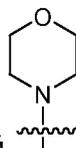
65. Соединение по любому из пп. 54-64 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R² и R⁶ независимо выбран из F, Cl, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -NH₂ и -N(CH₃)₂.

66. Соединение по любому из пп. 54-65 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R² и R⁶ независимо выбран из F и -CH₃.

67. Соединение по любому из пп. 54-66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой F, и R⁶ представляет собой -CH₃.

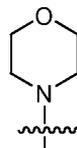
68. Соединение по любому из пп. 54-66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² и R⁶ представляют собой F.

69. Соединение по любому из пп. 54-55 и 57, или его фармацевтически приемлемая соль



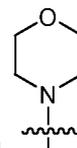
отличающееся тем, что R¹ представляет собой , замещенный одним-тремя R^b.

70. Соединение по любому из пп. 54-55, 57 и 69 или его фармацевтически приемлемая



соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой , замещенный одним-тремя R^b; и где каждый R^b независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄галогеналкоксила.

71. Соединение по любому из пп. 54-55, 57 и 69-70 или его фармацевтически



приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой , замещенный -CF₃.

72. Соединение по п. 55 или 56 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y^2 представляет собой N.
73. Соединение по любому из пп. 55, 56 и 72 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y^4 представляет собой NH.
74. Соединение по любому из пп. 55-58 и 72-73 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^z представляет собой $-CH_3$.
75. Соединение по любому из пп. 56, 58 и 59 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X^1 представляет собой N.
76. Соединение по любому из пп. 56, 58, 59 и 75 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X^2 представляет собой O.
77. Соединение по любому из пп. 56, 58, 59 и 75-76 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^b независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкоксила.
78. Соединение по любому из пп. 56, 58, 59 и 75-76 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что q равен 1, и R^b представляет собой CF_3 .
79. Соединение по любому из пп. 54-78 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{15} выбран из H, C_{1-6} алкила и фенила; где фенил необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкоксила.
80. Соединение по любому из пп. 54-79 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{15} выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила, 2-пентила, 3-пентила, изопентила, неопентила, гексила, 2-гексила, 3-гексила и 3-метилпентила, циклопропила, циклопентила и фенила.
81. Соединение по любому из пп. 54-80 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{15} выбран из H, метила, этила и фенила.

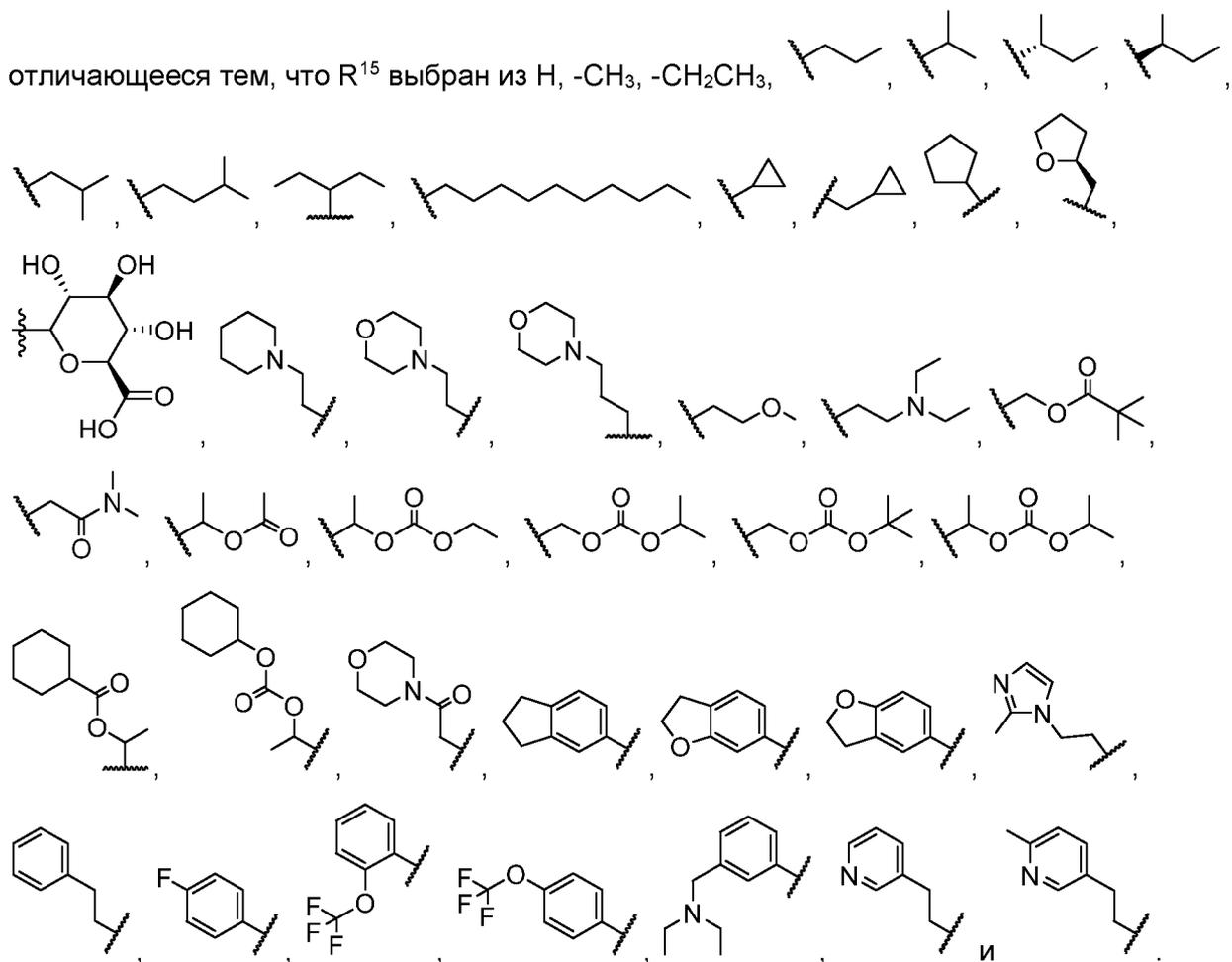
82. Соединение по любому из пп. 54-81 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁵ представляет собой H.

83. Соединение по любому из пп. 54-81 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁵ представляет собой метил.

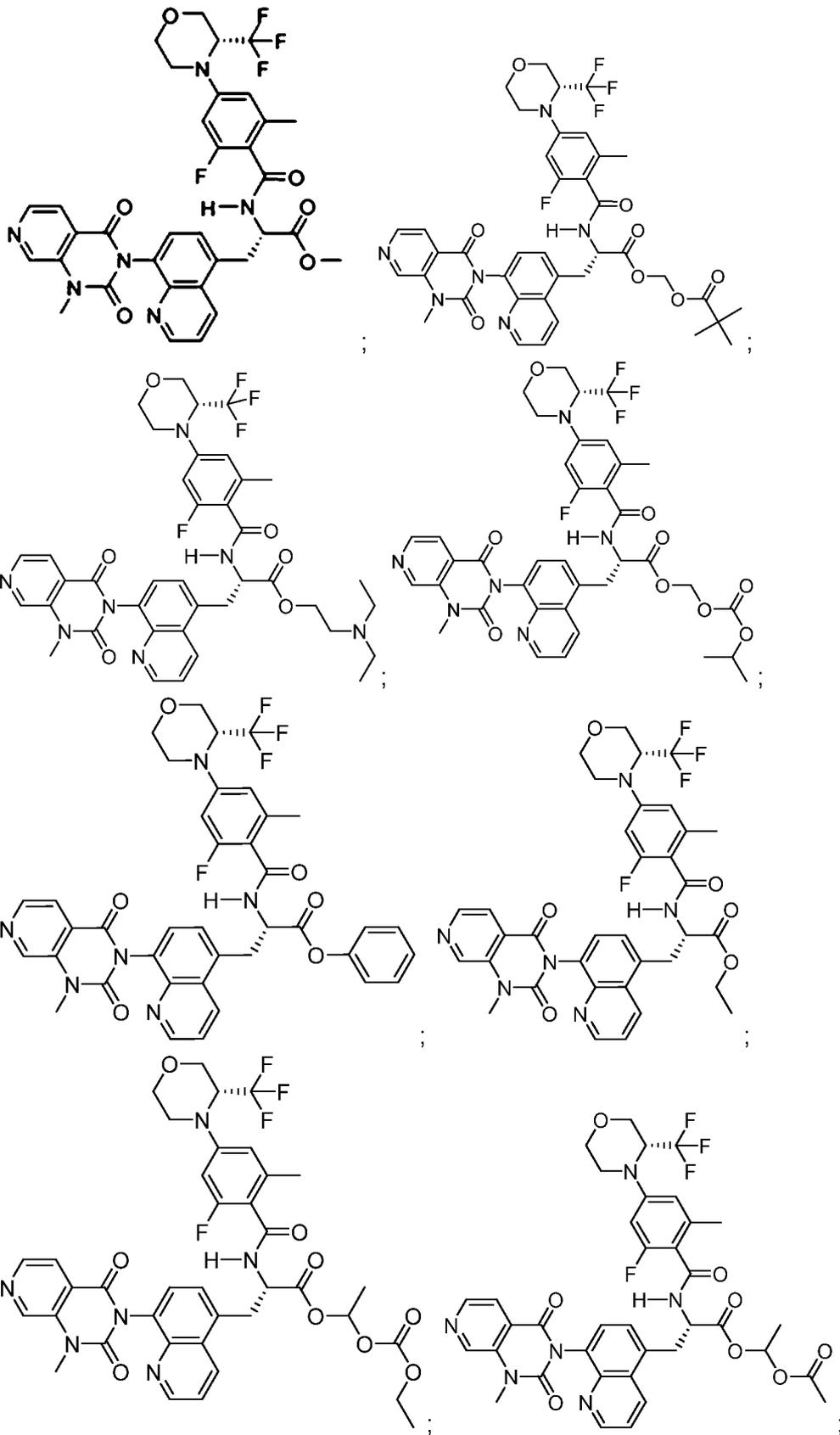
84. Соединение по любому из пп. 54-81 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁵ представляет собой фенил.

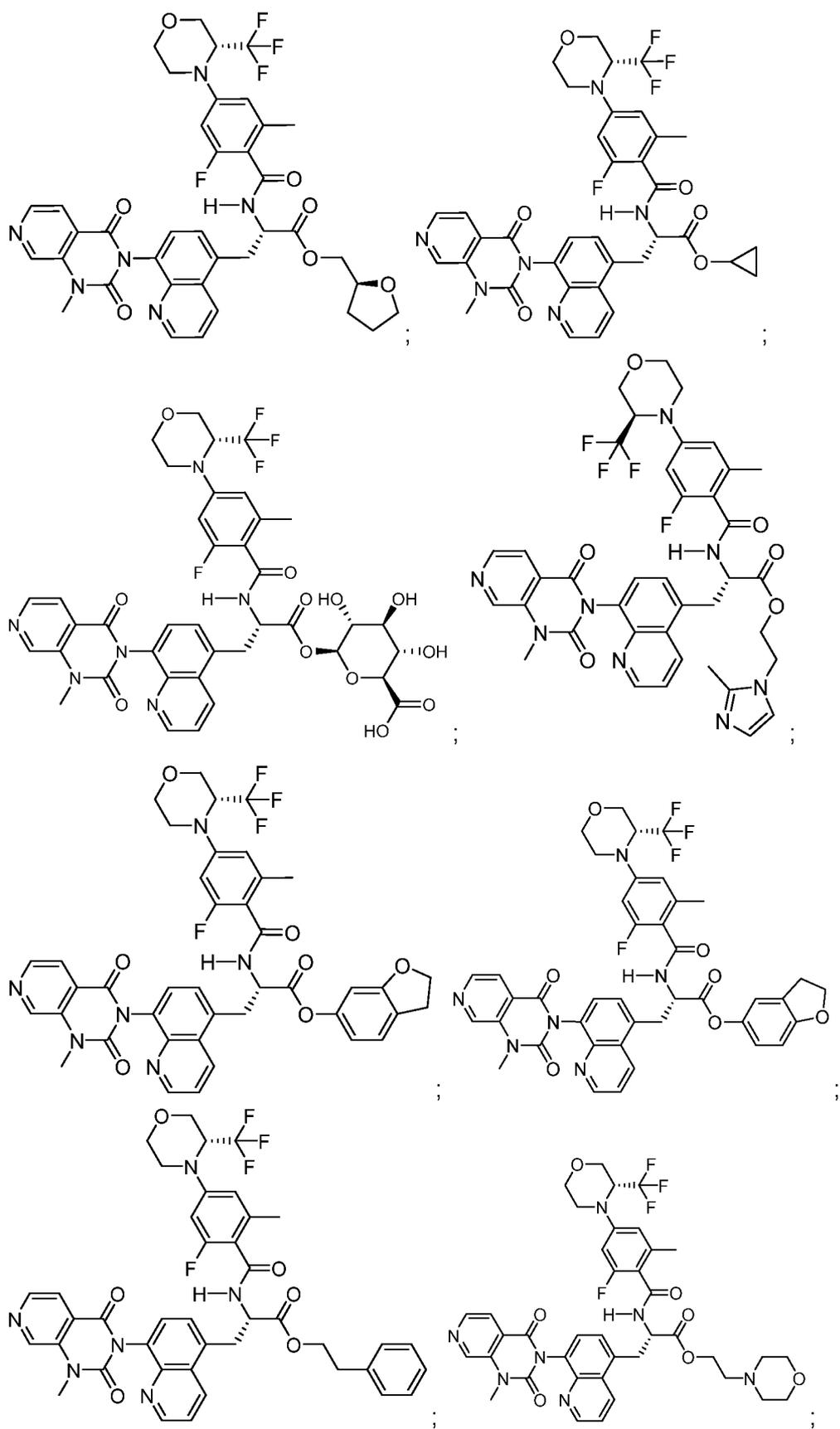
85. Соединение по любому из пп. 54-79 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁵ представляет собой фенил, замещенный одной группой, выбранной из F, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ и -(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂.

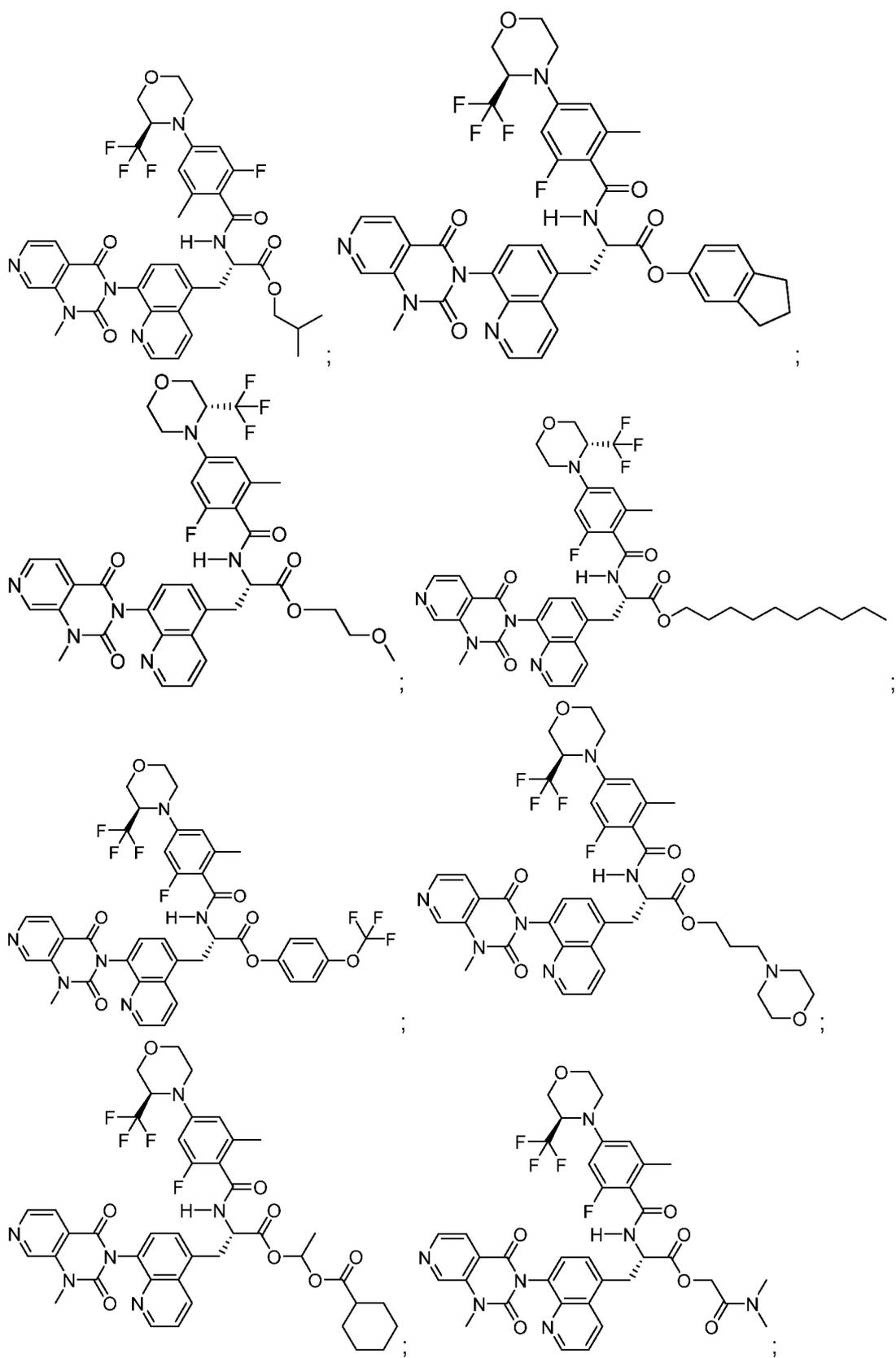
86. Соединение по любому из пп. 54-78 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁵ выбран из H, -CH₃, -CH₂CH₃,

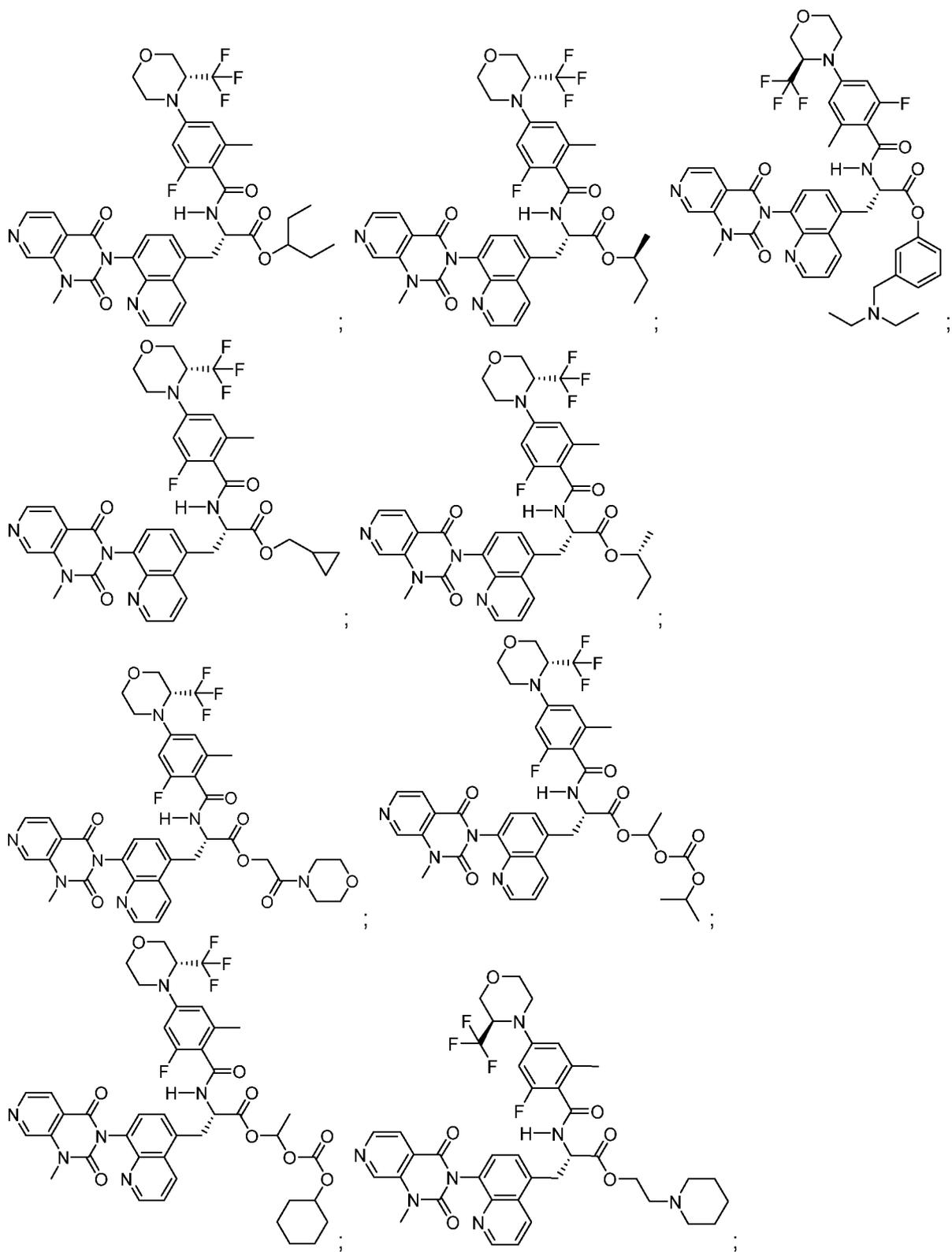


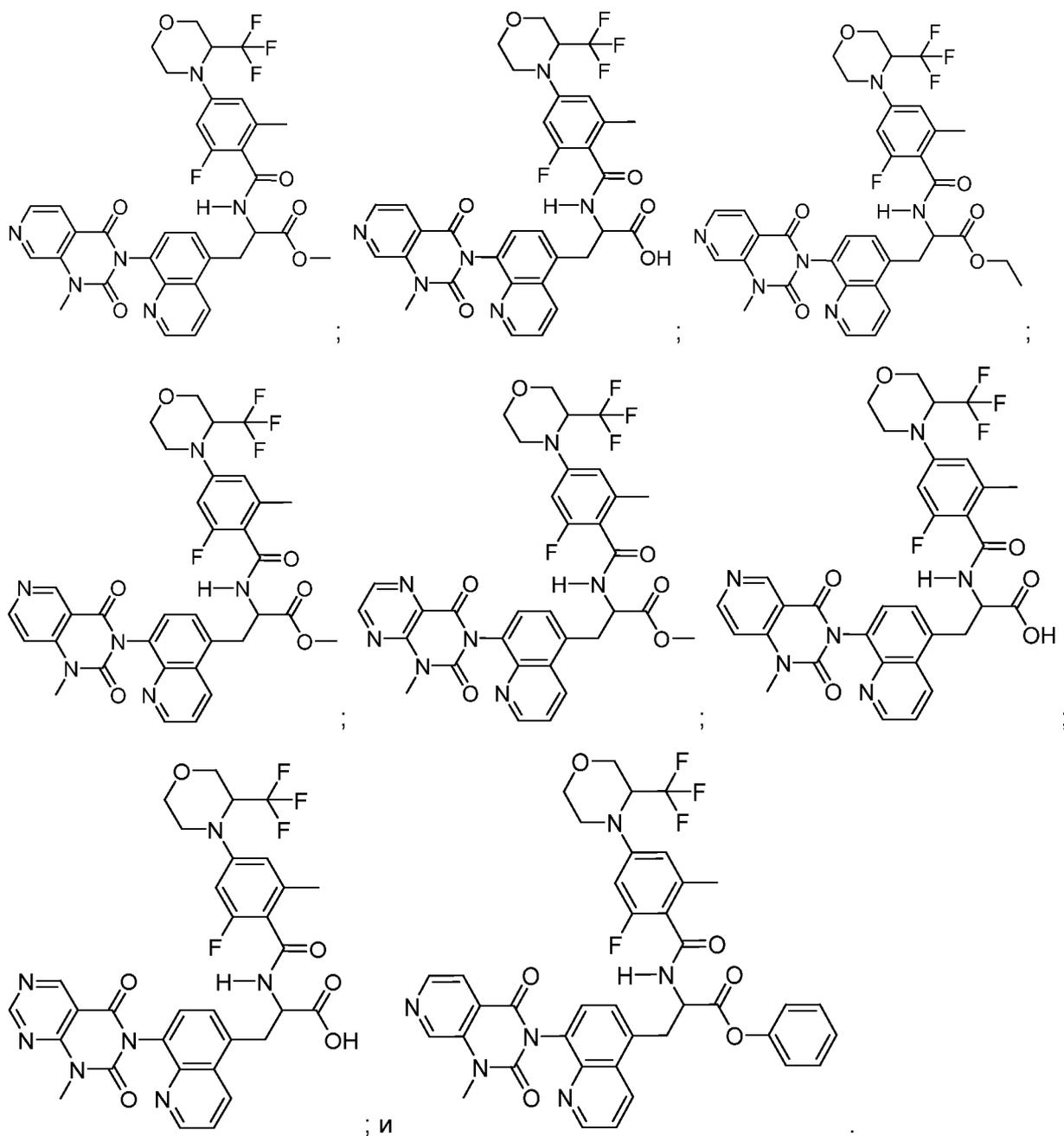
87. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:



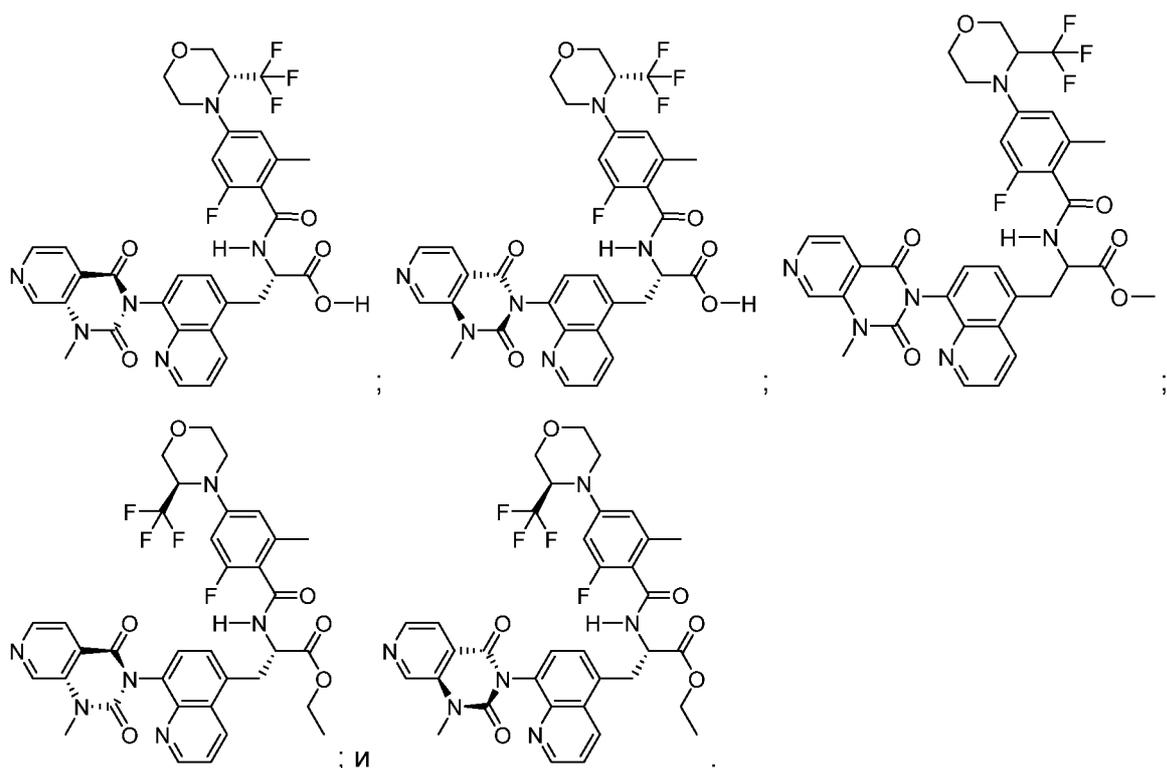








89. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:



90. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из примеров 355-406.

91. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из примеров 407-496.

92. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 54-91 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

93. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с интегрином $\alpha 4\beta 7$, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 54-91 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п. 92.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание.

95. Способ по любому из пп. 93-94, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ) и первичного склерозирующего холангита (PSC).

96. Способ по любому из пп. 93-95, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического соединения.
97. Применение соединения по любому из пп. 54-91 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного интегрином $\alpha 4\beta 7$.
98. Применение соединения по любому из пп. 54-91 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания.
99. Применение соединения по любому из пп. 54-91 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD).