(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 039493 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.02.02

(21) Номер заявки
201990159

(22) Дата подачи заявки
2017.06.28

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 235/26 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) БИАРИЛМЕТИЛЬНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

(31) **62/356,215**
(32) **2016.06.29**
(33) **US**
(43) **2019.07.31**
(86) **PCT/US2017/039646**
(87) **WO 2018/005591 2018.01.04**

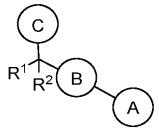
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
УНИВЕРСИТЕ ДЕ МОНРЕАЛЬ (CA); БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Пристли Элдон Скотт, Резник Самуэль Кай (US), Редигер Эдвард Х., Гиллард Джеймс Р. (CA), Халперн Оз Скотт, Цзян Вэнь, Рихтер Джереми (US), Руэл Реджин, Трайпати Сасмита (CA), Ян Ву, Чжан Сяоюнь (US)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(56) US-A-5412097
EP-A1-0513979
EP-A1-0512675
ZHANG H. ET AL.: "Structural Basis for Ligand Recognition and Functional Selectivity at Angiotensin Receptor", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 290, no. 49, 29 September 2015 (2015-09-29), pages 29127-29139, XP002774288, Figure 3, compounds RT781253 and RT794847
KEVIN N.J.: "Substituted Phenylthiophene Benzoylsulfonamides with potent binding affinity to angiotensin II AT1 and AT2 Receptors", BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 1, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 189-194, XP002774289, table I, compounds Ig and Ii
IKEDA Y. ET AL.: "Biased Agonism of the Angiotensin II Type I Receptor", INTERNATIONAL HEART JOURNAL, vol. 56, no. 5, 14 July 2015 (2015-07-14), pages 485-488, XP002774290, figure 2

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где все переменные определены в описании, и композициям, содержащим любое из таких новых соединений. Такие соединения представляют собой агонисты смещенной активности или агонисты β-аррестина рецептора ангиотензина II, которые могут быть использованы в качестве медикаментов.

039493 B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к замещенным биарильным соединениям и их аналогам, действующим в качестве агонистов смещенной активности рецептора ангиотензина II, содержащим их композициям и способам их применения, например, для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких как хроническая сердечная недостаточность или хронические гипертонические состояния.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Сердечно-сосудистые заболевания и смертность продолжают оставаться основной причиной смерти в развитых странах, несмотря на значительные успехи в понимании прогрессирования заболевания и доступности новых способов лечения. В этом контексте сердечная недостаточность остается растущей проблемой здравоохранения, и ежегодно во всем мире возникают миллионы новых случаев. Заболеваемость и смертность тех пациентов, которые находятся в больнице для декомпенсации, высока, приблизительно 35% из этих пациентов умирают или требуют повторной госпитализации в течение 3 месяцев после выписки (Bhatia, Tu et al. 2006, Fonarow, Stough et al. 2007, Gheorghiade, Vaduganathan et al. 2013); 50% пациентов с сердечной недостаточностью умирают в течение 5 лет после постановки диагноза (Go, Mozaffarian et al. 2013, Mozaffarian, Benjamin et al. 2015). В результате сердечная недостаточность представляет собой значительное бремя для здоровья человека и эффективного управления медицинскими услугами (Desai и Stevenson 2012, Go, Mozaffarian et al. 2013, Mozaffarian, Benjamin et al. 2015).

В настоящее время существует две формы сердечной недостаточности, которые распознаются и классифицируются на основе их этиологии и патогенеза (Satomura, Wada et al.). Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF, систолическая сердечная недостаточность), как правило, следует за ишемическим инсультом, таким как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца или лежащие в основе кардиомиопатии, и характеризуется значительным рубцеванием сердца, фиброзом, истончением стенки левого желудочка, дилатацией левого желудочка и сопутствующим снижением фракции выброса левого желудочка. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF, диастолическая сердечная недостаточность), как правило, представляет собой результат хронической повышенной сердечной нагрузки, связанной с хронической гипертензией, приводящей к ремоделированию сердца, утолщению стенки левого желудочка, фиброзу и уменьшенному объему левого желудочка. На ранних стадиях HFpEF ремоделирование ткани и утолщение стенки желудочка могут компенсировать повышенную нагрузку и поддерживать фракцию выброса. Однако по мере прогрессирования заболевания продолжающееся дезадаптивное ремоделирование приводит к нарушению функции желудочков. Влияние сердечной недостаточности на здоровье пациента можно оценить по множеству симптомов, связанных с заболеванием, включающим в себя одышку, непереносимость физических нагрузок, отек легких и периферических сосудов и хроническую усталость. Текущие эффективные способы лечения существуют для HFrEF, но не для HFpEF.

Среди клинически приемлемых стандартов лечения HFrEF представлены диуретики, которые уменьшают объемную перегрузку и одышку, связанную с уменьшением перфузии, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) (ACEi) и блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB) (Yancy, Jessup et al. 2013). Такие лекарственные средства, как ACEi и ARB, нацелены на систему ренин-ангиотензин-альдостерон (RAAS). Система RAAS представляет собой физиологически важный эндокринный/паракринный путь, благодаря своим действиям по поддержанию гомеостатического артериального давления и сердечного выброса. Путь RAAS, как правило, активируется во время таких состояний, как почечная дисфункция и сердечная недостаточность из-за сниженной функции почек, которая вызывает выделение ренина почками. Ренин представляет собой циркулирующий фермент, который превращает ангиотензиноген в ангиотензин I. В свою очередь, ангиотензин I превращается в вазоактивный гормон ангиотензин II (AII) с помощью ангиотензинпревращающего фермента (ACE) в легких и других тканях. AII оказывает свое влияние на ткани-мишени посредством связывания со специфическими рецепторами на этих клетках, рецепторами AT1R и AT2R.

Считается, что AT1R представляет собой преобладающий рецептор AII в зависимости от уровня экспрессии. AT1R работает главным образом посредством активации сигнального пути Gq в клетках. Однако было также показано, что AT1R активирует другие сигнальные пути, включающие в себя опосредованные не-G-белком пути, такие как β-аррестин (Wei, Ahn et al. 2003, Aplin, Christensen et al. 2007).

Терапевтически ACEi блокируют производство AII посредством ингибирования превращения ангиотензина I в AII (Brown and Vaughan 1998), тогда как ARB специфически блокируют действие AII посредством конкурентного антагонизма рецептора AII, AT1R (Gring and Francis 2004). Результирующая блокада активности AII приводит к снижению артериального давления и сердечной нагрузки. ARB обладают дополнительным преимуществом улучшения функции почек за счет поддержания клубочковой фильтрации и, следовательно, улучшения диуреза и натрийуреза. Недавно комбинированный способ лечения, содержащий ARB + ингибитор неприлизина, показал улучшенную эффективность у толерантных пациентов с HFrEF по сравнению с только одним ARB (McMurray, Packer et al. 2014). Кроме того, агонистические пептиды смещенной активности к AT1R также показали способность улучшать функцию почек на доклинических моделях сердечной недостаточности (Boerrigter, Soergel et al. 2012) и у людей (So-

ergel, Subach et al. 2013, Felker, Butler et al. 2015),

Несмотря на различия в механизме, ACEi и ARB продолжают оставаться основой терапевтического вмешательства у пациентов с сердечной недостаточностью (Yancy, Jessup et al. 2013). Однако теперь понятно, что в дополнение к вредным эффектам действия AII на сердечно-почечную систему, AII может также иметь некоторые полезные эффекты посредством активации не-Gq сигнальных путей, особенно β-аррестина. Действительно, было обнаружено, что пептидергические аналоги AII (например, SII) представляют собой агонисты смещенной активности к AT1R. Например, было обнаружено, что пептид SII связывается с AT1R и активирует передачу сигналов β-аррестина, но не передачу сигналов Gq (Rajagopal, Whalen et al. 2006, Kendall, Strungs et al. 2011). Было показано, что этот пептид стимулирует сократимость кардиомиоцитов и предотвращает апоптоз (Rajagopal, Whalen et al. 2006). Также было показано, что агонистические пептиды смещенной активности к AT1R снижают артериальное давление и улучшают сердечную функцию на животных моделях сердечной недостаточности (Violin, DeWire et al. 2010, Kim, Abraham et al. 2012) и в клинических испытаниях на людях (Soergel, Subach et al. 2013, Felker, Butler et al. 2015).

В дополнение к признанию в качестве ключевых способов лечения HFrEF, блокада передачи сигналов AT1R широко используется в клинике для лечения гипертензии. Артериальная гипертензия представляет собой признанный фактор риска развития микрососудистых и макрососудистых заболеваний, и существует значительный объем литературы, подтверждающей положительное влияние снижения артериального давления на улучшение этих рисков (Staessen, Li et al. 2005, Farsang 2011). Блокада AII представляет собой первую линию способа лечения клинической гипертензии (James, Oparil et al. 2014) и, как было показано, снижает относительный риск как сердечной недостаточности (Ong, Ong et al. 2013), так и инсульта (Ravenni, Jabre et al. 2011) у уязвимых пациентов. Кроме того, хроническая гипертензия представляет собой ключевой фактор, определяющий HFpEF (Kitzman, Little et al. 2002, Owan and Redfield 2005). Помимо повышения артериального давления посредством активации сигнальных путей Gq в клетках гладких мышц, AII также представляет собой провоспалительный стимул для эндотелия сосудов благодаря регуляции ключевых противовоспалительных генов (Luft 2002, Dandona, Dhindsa et al. 2006). Было показано, что ARB ингибируют провоспалительные эффекты AII в эндотелиальных клетках, по меньшей мере частично, посредством блокирования Gq-зависимой негативной регуляции эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) (Main 2005, Mason, Jacob et al. 2012). Интересно, что влияние активации AT1R на эндотелиальную функцию не требует AII, но также может быть подвержено влиянию механических сил, воздействующих на клетку (Mederos y Schnitzler, Storch et al. 2011, Tang, Strachan et al. 2014). В одном случае было показано, что воздействие механической силы на AT1R аллостерически стимулирует передачу сигналов β-аррестина с помощью агониста AT1R смещенной активности (Tang, Strachan et al. 2014). Активация AT1R путем механического растяжения также была отмечена в кардиомиоцитах (Mederos y Schnitzler, Storch et al. 2011).

Эти данные предполагают, что агонизм смещенной активности (преимущественная активация некоторых сигнальных путей (включая β-аррестин) по сравнению с сигнальным путем Gq) AT1R может характеризоваться долгосрочным преимуществом у пациентов с сердечной недостаточностью, изменяя передачу сигналов AII через AT1R в нескольких типах клеток. Смещение передачи сигналов AT1R может доказать значительное улучшение на ARB, которые блокируют все выходные сигналы AT1R. К сожалению, основанные на пептидах способы лечения характеризуются ограничениями в дозировке, которые ограничивают их способность применяться в качестве продолжительного способа лечения и при менее выраженной сердечной недостаточности. Следовательно, разработка безопасных и эффективных синтетических агонистов смещенной активности или модуляторов AT1R могла бы значительно улучшить лечение пациентов с HFrEF и HFpEF посредством не только разгрузки сердца, но также и путем активации полезных сигнальных путей непосредственно в кардиомиоцитах. Точно так же антифиброзные активности в комбинации с антигипертензивными эффектами, связанными с агонизмом смещенной активности к AT1R, дополнительно предполагают потенциал этого механизма в лечении HFpEF.

Недавно в публикации международной заявки WO 10077339 был раскрыт ряд пептидных соединений, демонстрирующих возможные терапевтические эффекты преимущественно агонизирующего рекрутирования β-аррестина при минимизации передачи сигналов Gq на рецепторе AT1. Эти пептиды продемонстрировали благоприятный при сердечно-сосудистых заболеваниях потенциал при острых клинических состояниях после внутривенного введения (Soergel, Subach et al. 2013, Felker, Butler et al. 2015, Pang, Butler et al. 2017). Тем не менее, исследование агонистического пептида к AT1R смещенной активности у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, использующих инфузию в течение 48-96 ч, не достигло его комплексной первичной конечной точки (Pang, Butler et al. 2017). Интересно, что острое лечение стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью с помощью инфузии этого агонистического пептида смещенной активности действительно показало значительное улучшение давления наполнения левого желудочка и артериального давления, особенно с повышенным RAAS (Soergel, R.A. Subach et al. 2013). Кроме того, доклинические данные на мышиной модели сердечной недостаточности с использованием этого пептида или близких аналогов показали, что они оказыва-

ют прямое влияние на сердце для улучшения сердечной функции, которое не наблюдалось при ARB (Abraham, Davis et al. 2016). Взятые вместе, эти данные предполагают, что возможно, этот механизм не поддается острому/подострому лечению, но, возможно, лучше подходит в качестве продолжительного способа лечения отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами от сердечной недостаточности, такими как ACEi. В свете этого потенциала открытие перорально биодоступного модулятора смещенной активности рецептора AT1 остается важной целью исследования.

В настоящей заявке авторы настоящего изобретения описывают изобретение серии непептидных, модуляторов β-аррестина смещенной активности рецептора AT1, предназначенных для продолжительного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя непептидные агонисты рецептора AT1 были ранее описаны в патенте США № 5444067 и в нескольких научных публикациях (Perlman, Schambye et al. 1995, Perlman, Costa-Neto et al. 1997, Miura, Kiya et al. 2012), активность агонистов, наблюдаемая в этих документах, коррелировала с повышенным стимулом в фосфоинозитидном гидролизе, который представляет собой известный биомаркер для повышенной передачи сигналов Gq. Таким образом, когда репрезентативный агонист из этих работ исследовали in vivo, было обнаружено, что он вызывает повышение сосудистого сопротивления способом, аналогичным нативному лиганду AII (De Witt, Garrison et al. 2000). Желание или идентификация непептидного агониста смещенной активности, преимущественно выступающего в роли агониста пути передачи сигналов β-аррестина через AT1R, не рассматривается ни в одном из этих документов. В настоящем изобретении описывается идентификация непептидных низкомолекулярных агонистов AT1R смещенной активности, которые селективно выступают в роли агонистов передачи сигналов β-аррестина, а не передачи сигналов Gq.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к замещенным биарильным соединениям и их аналогам, которые применимы в качестве агонистов смещенной активности ангиотензина II или агонистов β-аррестина рецептора ангиотензина II, включая в себя их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Настоящее изобретение также относится к процессам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с агонизмом смещенной активности рецептора ангиотензина II (определяемым как преимущественная активация некоторых AT1R-зависимых сигнальных путей (включая в себя β-аррестин) по сравнению с AT1R-зависимой передачей сигналов Gq), таких как сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF) и почечная недостаточность.

В дополнение к эффектам в качестве агонистов AT1R смещенной активности, в качестве селективных лигандов для AT1R, соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или профилактики множественных заболеваний или нарушений, связанных с AT1R, таких как сердечная недостаточность, коронарная болезнь сердца, кардиомиопатия, фиброз, мерцательная аритмия, сахарный диабет и связанные с ними состояния, включающие в себя, но без ограничения, острый коронарный синдром, ишемию миокарда, гипертонию, атеросклероз, легочную гипертензию, заболевание периферических артерий, коронарный вазоспазм, спазм сосудов головного мозга, ишемию/реперфузионное повреждение, стенокардию, почечную недостаточность, ожирение, метаболический синдром и резистентность к инсулину.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики множественных заболеваний или нарушений, связанных с AT1R-опосредованным рекрутированием β-аррестина и/или других He-Gq-опосредованных сигналов, таких как HFpEF, HFrEF и почечная недостаточность.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в способах лечения.

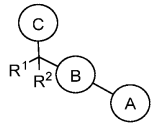
Соединения по настоящему изобретению могут применяться для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики множественных заболеваний или нарушений, связанных с AT1R-опосредованным рекрутированием β-аррестина и/или других He-Gq-опосредованных сигналов.

Соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими другими средствами.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

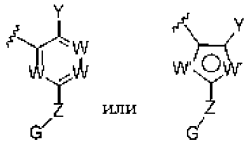
Подробное описание настоящего изобретения

Согласно первому аспекту настоящее раскрытие относится к, inter alia, соединению формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо A представляет собой



W представляет собой N или CR^{16};

W' в каждом случае независимо выбран из N, O, S и CR^{16}, где по меньшей мере один W' не представляет собой CR^{16} и только один W' может быть выбран как O или S;

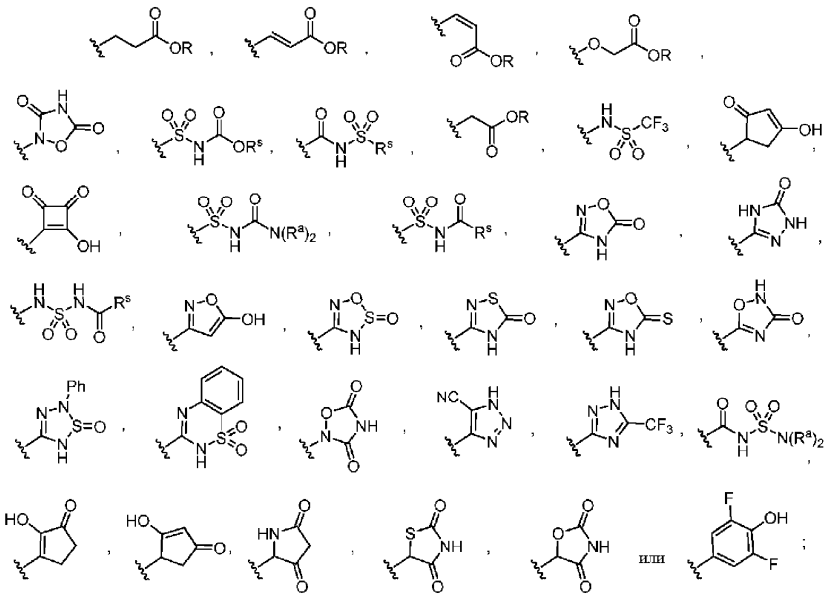
R^1 и R^2 представляют собой H;

R^{16} в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, $N(R^a)_2$, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-галогеналкила, C_1-C_3-алкокси, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_3-галогеналкокси, C_3-C_6-циклоалкила и C_3-C_6-галогенциклоалкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

или два R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, соединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, содержащего 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

Y представляет собой 5-тетразолил, SO_3H, PO_2H, PO_3H_2, COOR,



R в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где указанный гетероцикл представляет собой 4-10-членную группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, указанный арил и гетероцикл каждый замещен 0-3 группами, выбранными из C_1-C_3-алкила, галогена, OH или C_1-C_3-фторалкила;

R^s в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-C_1-C_3-алкила, C_{6-10}арила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила, гетероарила, гетероарил-C_1-C_6-алкила, гетероциклила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где гетероарил представляет собой 5-10-членную группу и гетероцикл является 4-10-членным, каждый содержит 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

Z в каждом случае независимо выбран из связи, $N(R^z)$, $N(R^z)C(R^z)_2$, $C(R^z)_2$;

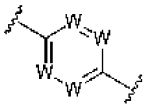
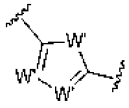
R^z в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила и C_3-C_6-циклоалкила или, альтернативно, две R^z группы или на том же атоме, или на смежных атомах могут соединяться с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

G выбран из 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_3-C_8-циклоалкила, C_6-C_{10}-арила или 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных

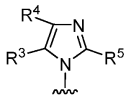
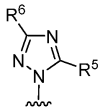
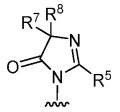
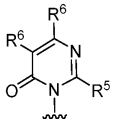
из N, O и S; где гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, F, Cl, Br, I, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, OH, OR^x, SR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2(R^x)$;

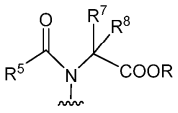
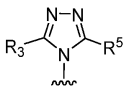
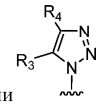
R^x представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}гидроксиалкил, фенил или CH_2-фенил;

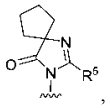
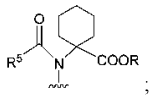
кольцо B представляет собой

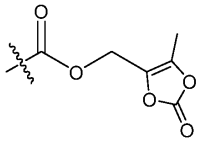

или


группа C представляет собой


IA,

IB,

IC,

ID,


IG,

IH или

IJ


,

;



R^3 представляет собой C_{1-4}гидроксиалкил, CO_2H или

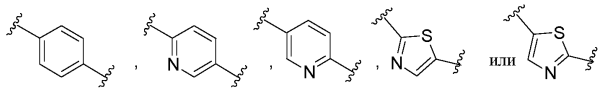
R^4 представляет собой C_{1-3}алкил, C_{1-3}галогеналкил или C_{1-3}гидроксиалкил;

R^5 представляет собой этил, н-пропил или н-бутил; и

R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, CF_3, CN, $N(R^z)_2$, $CON(R^z)_2$, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}галогенциклоалкил, C_{1-6}алкокси-C_3-C_6-циклоалкил или C_{3-6}гидроксициклоалкил; и

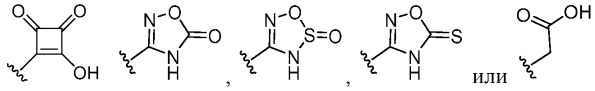
R^7 и R^8 независимо выбраны из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила и C_3-C_6-циклоалкила или, альтернативно, R^7 и R^8 вместе с атомом, к которому они присоединены, могут соединяться с образованием C_3-C_9-циклоалкила, C_3-C_9-галогенциклоалкила, C_3-C_9-гидроксициклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S, каждый указанный циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен 1-4 F, OH, C_{1-4}алкилом, C_{1-4}галогеналкил-C_{1-4}алкоксиалкилом или C_{1-4}гидроксиалкилом и может быть конденсирован с 6-членным арильным или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой

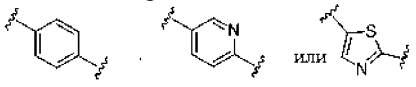


любой из которых необязательно замещен 0-2 F; и

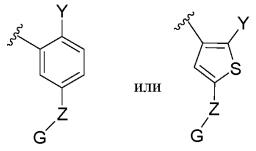
Y представляет собой COOH, COOMe, COOEt, 5-тетразолил, SO_3H,



Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой



кольцо A представляет собой



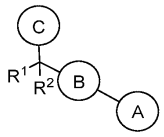
G представляет собой изоиндолил-1,3-дион, пирролидин-2,5-дион, фенил, тиазолил, пиридинил, пирролил, пиразолил, хинолинил или изохинолинил, любой из которых может быть замещен 0-3 заместителями, выбранными из =O, C_{1-4}алкила, -O-R^x, C_{1-4}галогеналкила, -C(O)NR^x, -N(R^x)$_2$ и F;

R^5 представляет собой н-пропил или н-бутил;

R^a представляет собой водород, C_{1-4}алкил или C_{1-2}галогеналкил; и

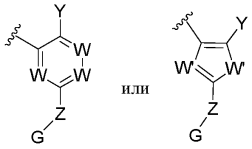
Y представляет собой тетразолил, COOH, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он или -SO_2NHCOO-н-бутил.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

где кольцо A представляет собой



W представляет собой N или CR^{16};

W' в каждом случае независимо выбран из N, O, S и CR^{16}, где по меньшей мере один W' не представляет собой CR^{16} и только один W' может быть выбран как O или S;

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_1-C_6-алкоксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

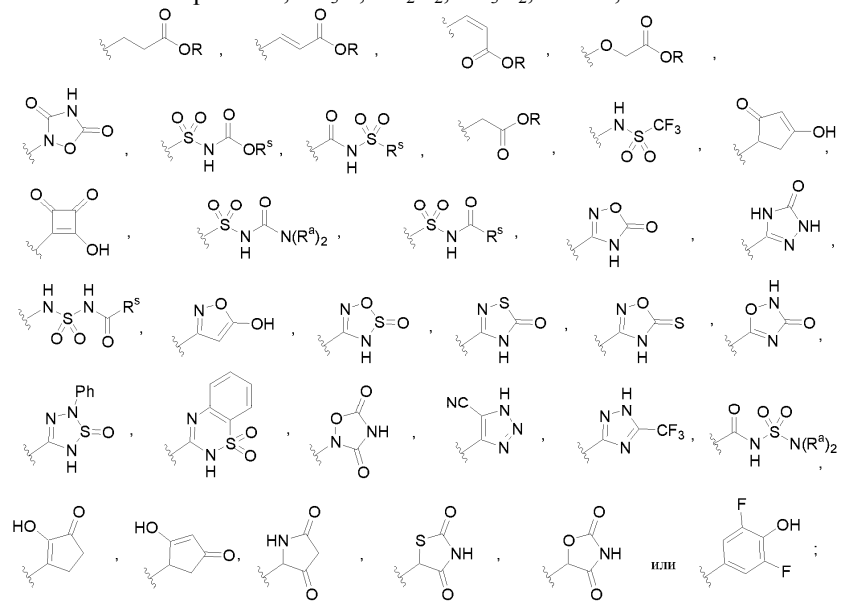
альтернативно, R^1 и R^2 вместе с атомом, к которому они присоединены, соединены вместе с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-4 F и 0-1 OH;

R^{16} в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, N(R^a)$_2$, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-галогеналкила, C_1-C_3-алкокси, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_3-галогеналкокси, C_3-C_6-циклоалкила и C_3-C_6-галогенциклоалкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

или два R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, соединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, содержащего 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

Y представляет собой 5-тетразолил, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2, COOR,



R в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где указанный гетероцикл представляет собой 4-10-членную группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, указанный арил и гетероцикл каждый замещен 0-3 группами, выбранными из C_1-C_3-алкила, галогена, OH или C_1-C_3-фторалкила;

R^s в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-

гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-C_1-C_3 алкила, C_{6-10}арила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила, гетероарила, гетероарил-C_1-C_6-алкила, гетероциклила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где гетероарил и гетероцикл, каждый, представляют собой 4-10-членную группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

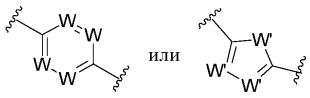
Z в каждом случае независимо выбран из связи и $N(R^z)$, $N(R^z)C(R^z)_2$, $C(R^z)_2$;

R^z в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила и C_3-C_6-циклоалкила или, альтернативно, две R^z группы или на том же атоме, или на смежных атомах могут соединяться с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

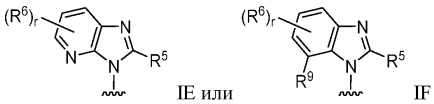
G выбран из 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_3-C_8-циклоалкила, C_6-C_{10}-арила или 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; где гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, F, Cl, Br, I, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, OH, OR^x, SR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2(R^x)$;

R^x представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}гидроксиалкил, фенил или CH_2-фенил;

кольцо B представляет собой



группа C представляет собой



IE или IF

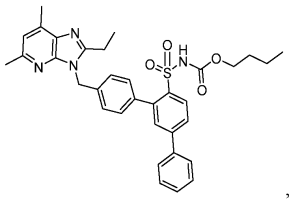
R^5 представляет собой C_{1-6}алкил, $O(C_{1-6}$алкил), C_{1-6}галогеналкил-C_{1-6}алкоксиалкил, C_{3-6}циклоалкил-C_{0-4}алкил, который может быть замещен 1-3 атомами галогена или C_{1-3}алкоксигруппой;

R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, CF_3, CN, $N(R^z)_2$, $CON(R^z)_2$, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил-C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}галогенциклоалкил, C_{4-6}алкоксициклоалкил или C_{4-6}гидроксициклоалкил;

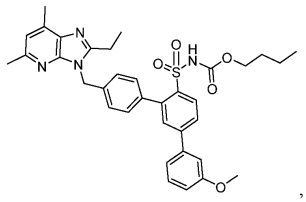
R^9 представляет собой COOR или $CON(R^z)_2$; и

r представляет собой 0-3;

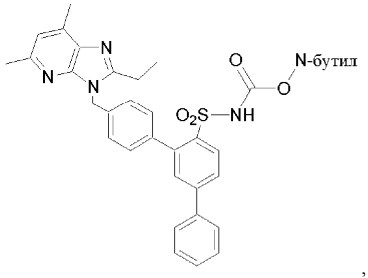
при условии, что соединения формулы (I) не представляют собой



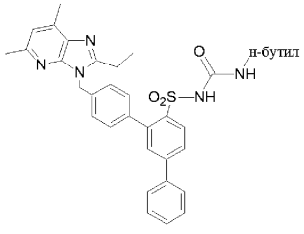
,

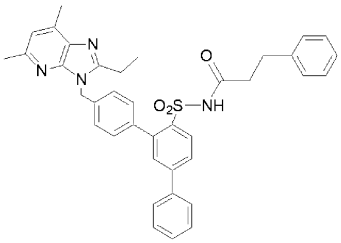


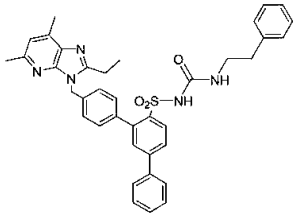
,

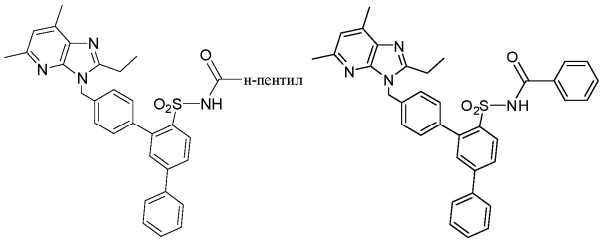


,









Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 представляет собой C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил или $O(C_{1-6}$алкил);

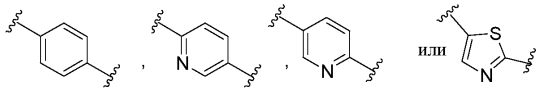
R^9 представляет собой CO_2H, CO_2-C_{1-6}алкил, CO_2NH_2, $CO_2NH(C_{1-6}$алкил) или $CO_2N(C_{1-6}$алкил); и

R^6 представляет собой водород или C_{1-4}алкил.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где G выбран из 5-10-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, фенила или C_6-C_{10}-гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где гетероцикл, фенил и гетероарил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, Cl, Br, I, F, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-алкилтио, C_1-C_6-гидроксиалкила, OH, OR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2R^x$; и

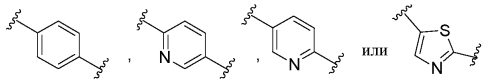
R^x представляет собой H, C_{1-6}алкил, CF_3, фенил или CH_2-фенил.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой



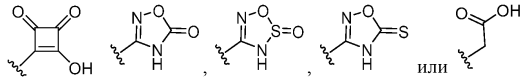
любой из которых необязательно замещен 0-2 F.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой

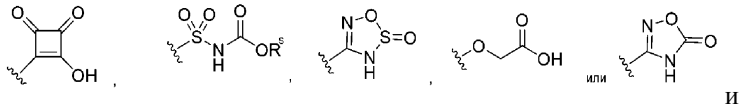


любой из которых необязательно замещен 0-2 F; и

Y представляет собой COOH, COOMe, COOEt, 5-тетразолил, SO_3H,



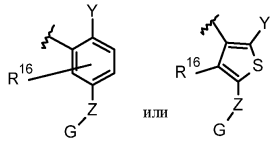
Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой COOH, 5-тетразолил, SO_3H,



и

R^S = C_{1-6}алкил, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкил.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо A представляет собой



R^{16} представляет собой H или F.

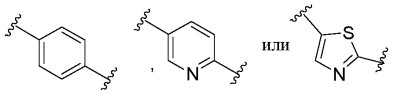
Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где G выбран из фенила, тиофенила, хинолинила, изохинолинила, индолила, пиразолила, пирролила, пиридинила, изоиндолила и пирролидинила; любой из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, Cl, Br, I, F, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, OH, OR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2R^x$; и

R^x представляет собой H, C_{1-3}алкил, CF_3, фенил или CH_2-фенил.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой карбоксил, 5-тетразолил,

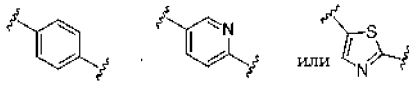
R^s представляет собой C_{1-6}алкил.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой

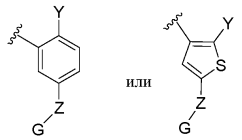


любой из которых замещен 0-2 F.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой



кольцо A представляет собой



G представляет собой изоиндолил-1,3-дион, пирролидин-2,5-дион, фенил, тиазолил, пиридинил, пирролил, пиразолил, хинолинил или изохинолинил, любой из которых может быть замещен 0-3 заместителями, выбранными из =O, C_{1-4}алкила, -O-R^x, C_{1-4}галогеналкила, -C(O)NR^x, -N(R^x)$_2$ и F;

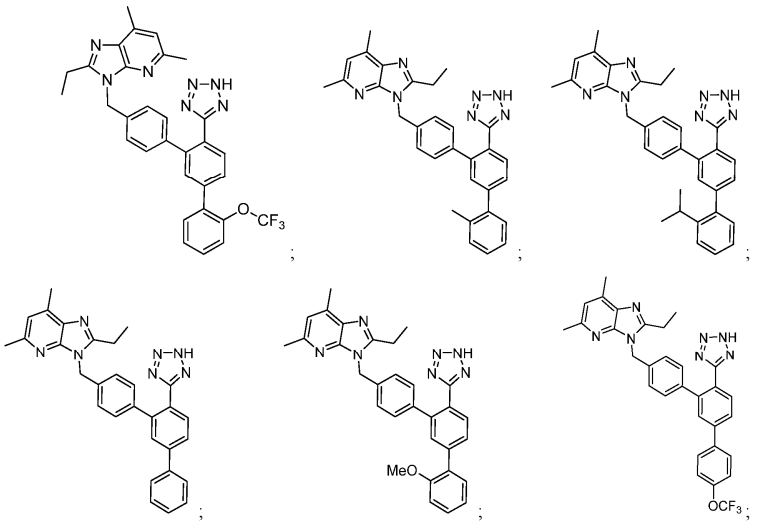
R^5 представляет собой C_{3-4}алкил;

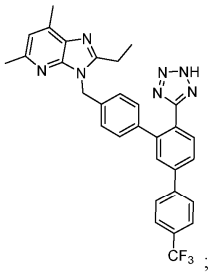
R^6 представляет собой C_{3-4}алкил;

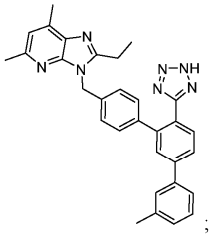
R^a представляет собой водород, C_{1-4}алкил или C_{1-2}галогеналкил; и

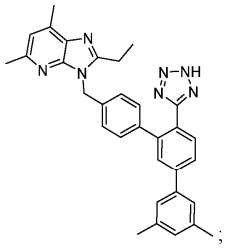
Y представляет собой 5-тетразолил, COOH, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он или -SO_2NHCOO-н-бутил.

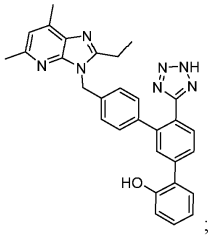
Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

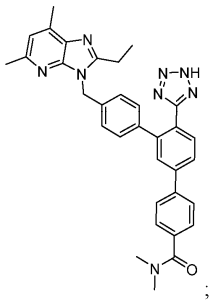


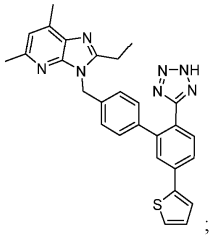

;

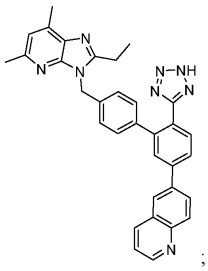

;

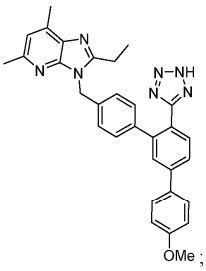

;

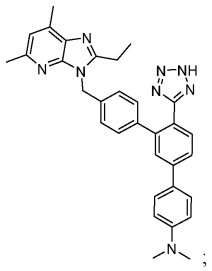

;

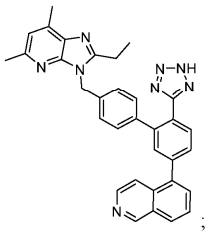

;

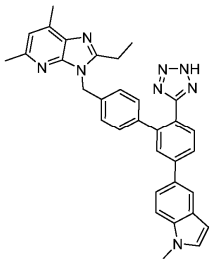

;

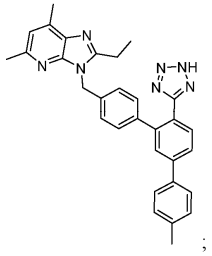

;

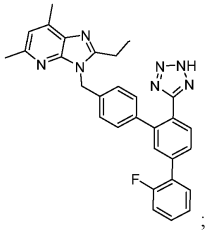

;

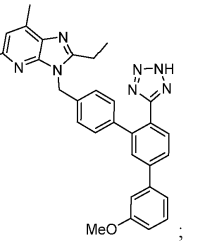

;

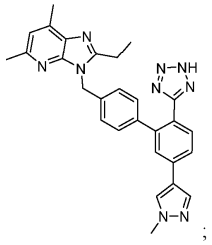

;


;


;


;

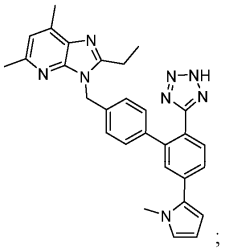
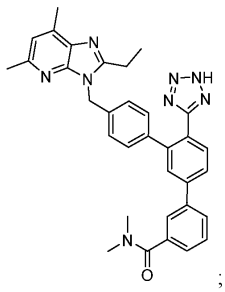
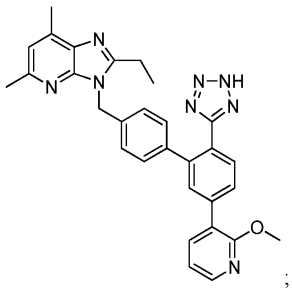
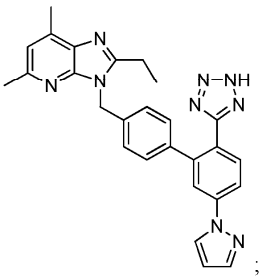
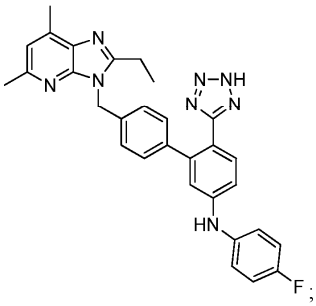
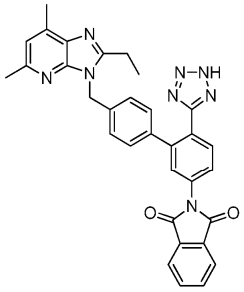
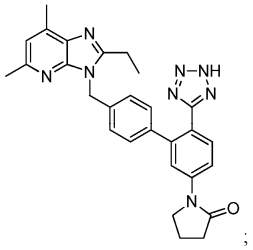
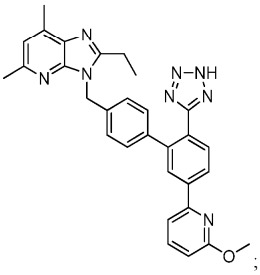
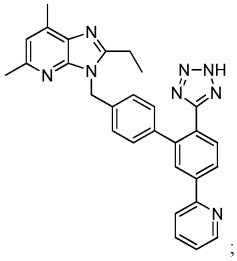
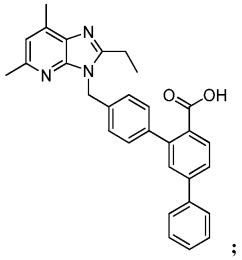
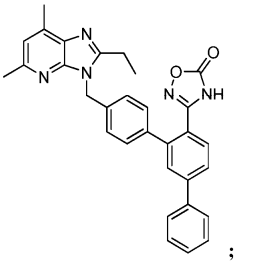

;


;

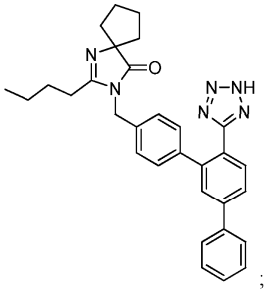
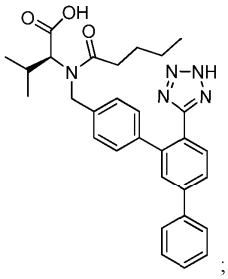
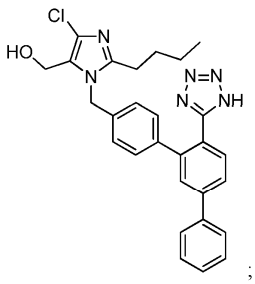
;

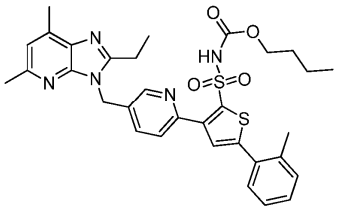
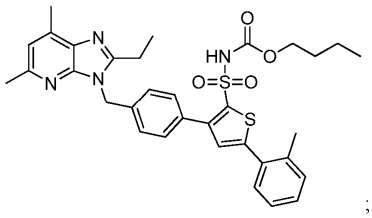
;

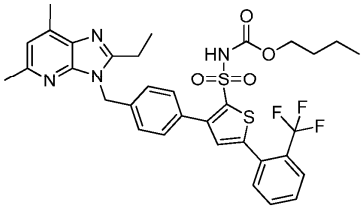
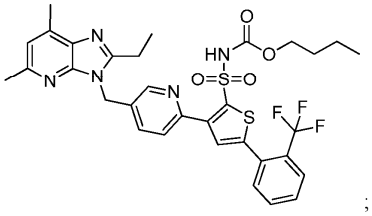
;

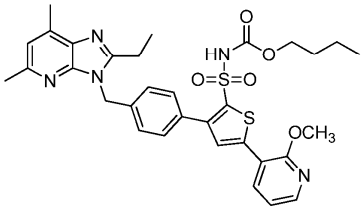
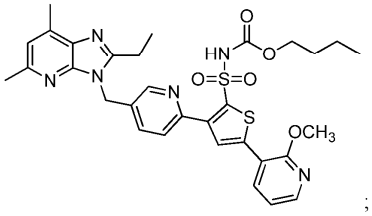

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

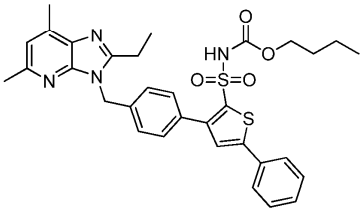
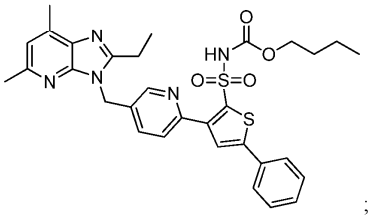
- 11 -

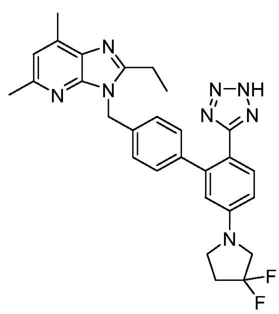
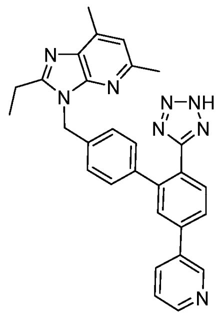
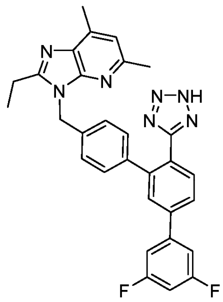
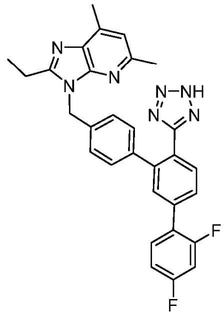
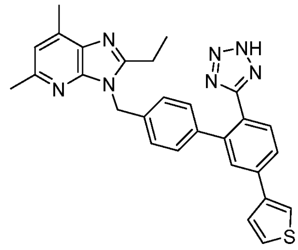
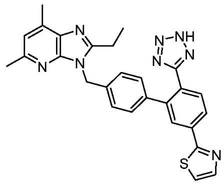
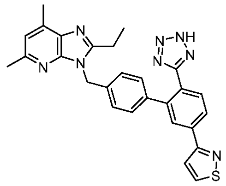
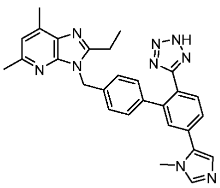
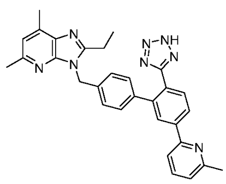
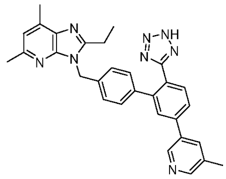
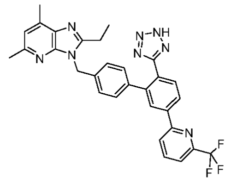
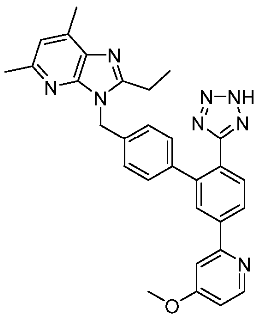

;

;

;

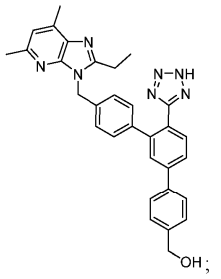
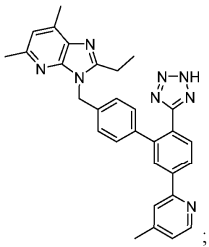
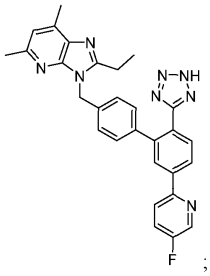
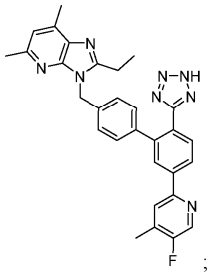
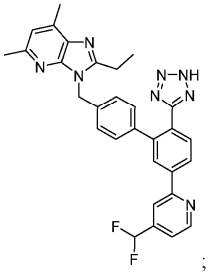
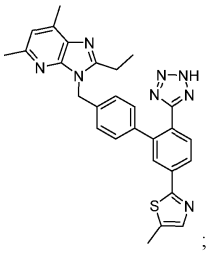
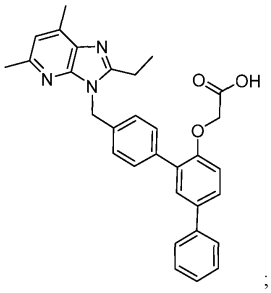
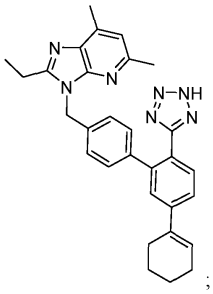
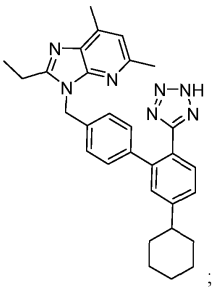
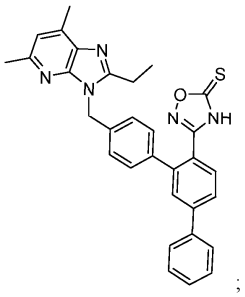
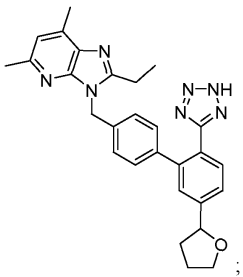
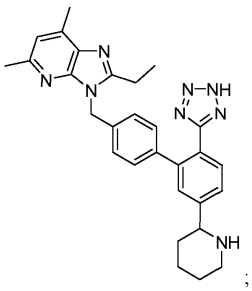

;

;

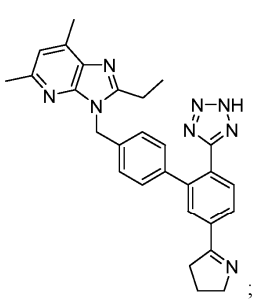

;

;

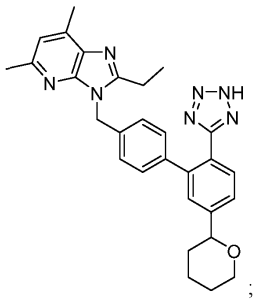

;

;

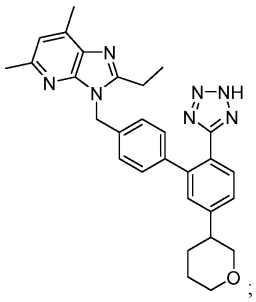

;

;

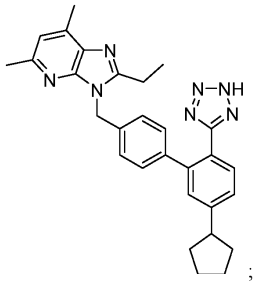

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

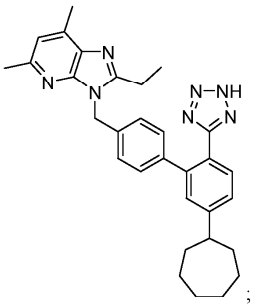

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

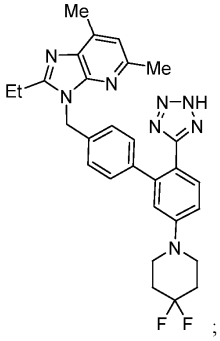

;

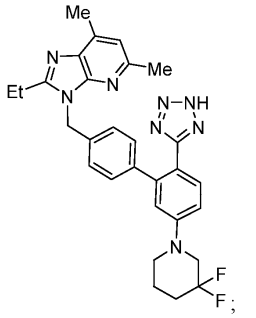

;

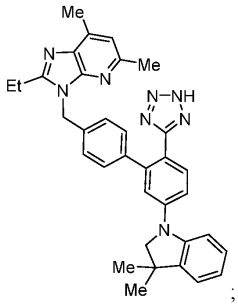

;

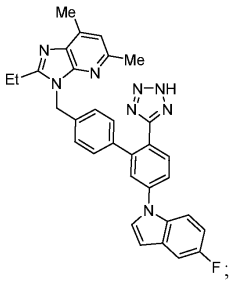

;

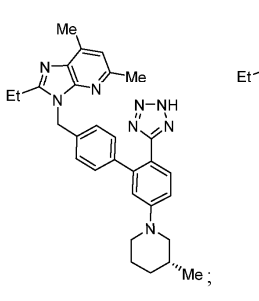

;

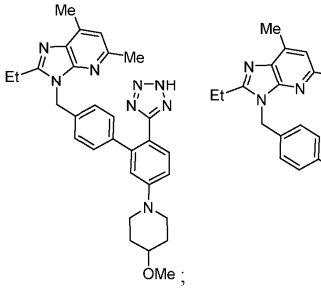

;

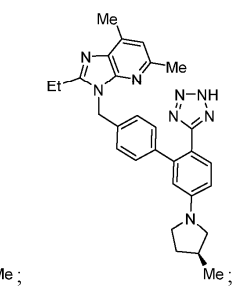

;


;


;


;

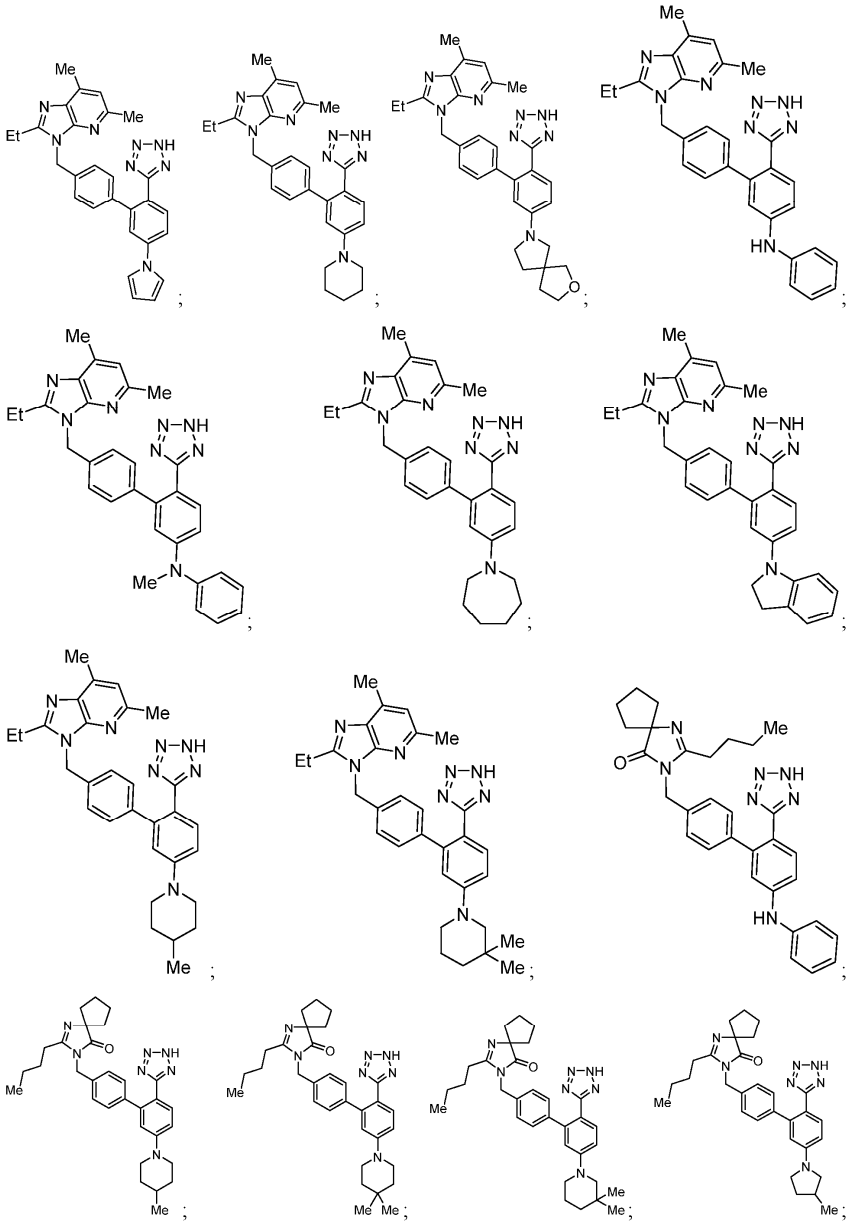

;

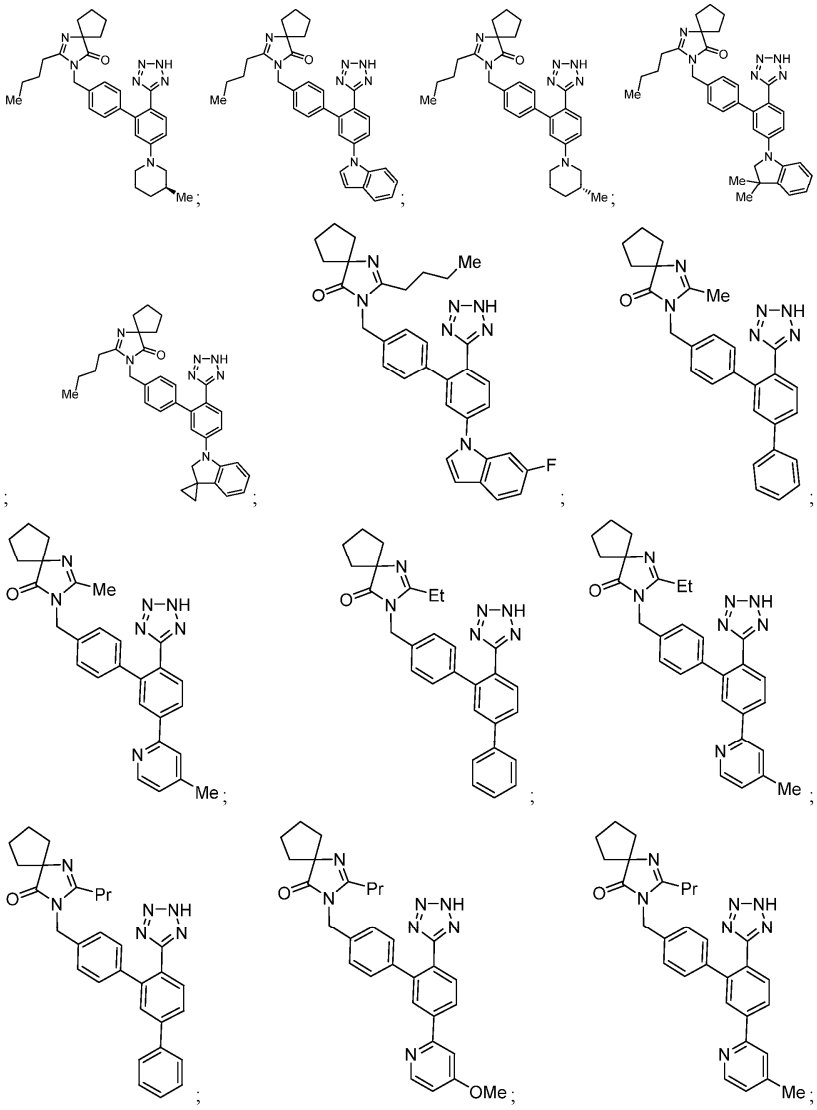

;

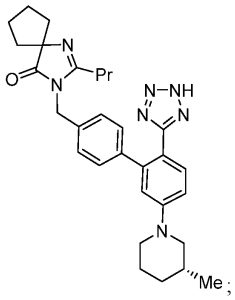
;

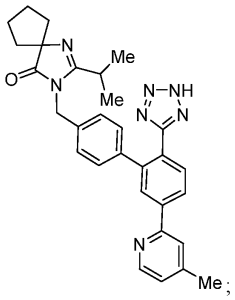
;

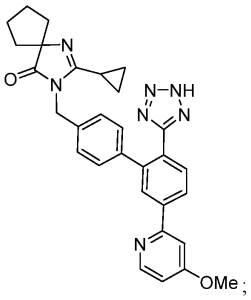
;

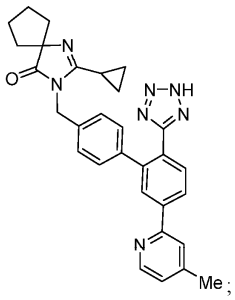


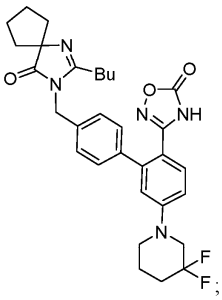


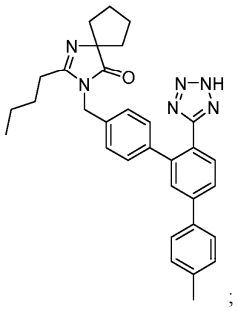

;

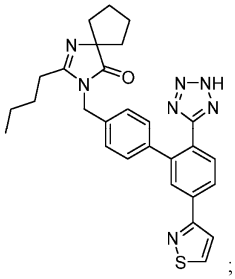

;

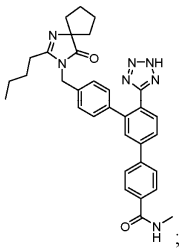

;

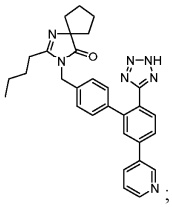

;

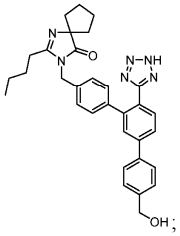

;

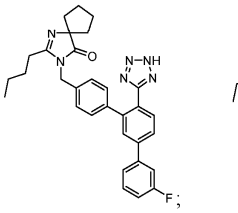

;

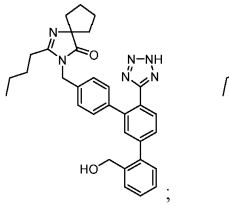

;

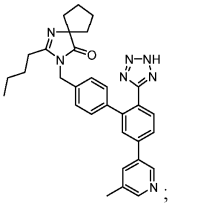

;

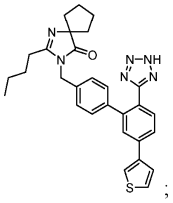

;

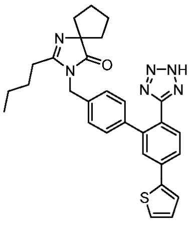

;

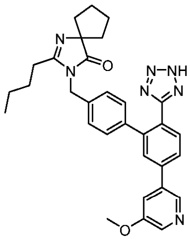

;

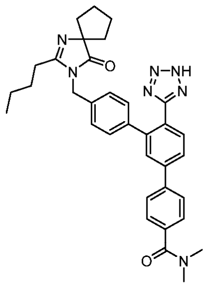

;

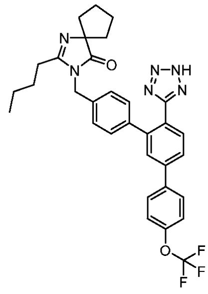

;

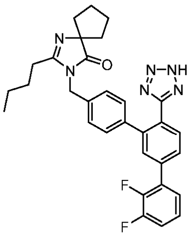

;

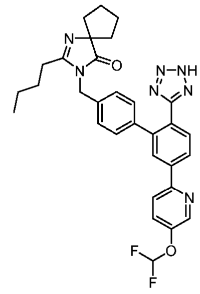

;

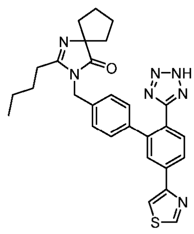

;

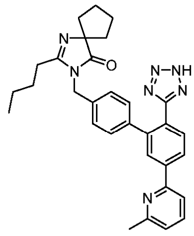

;

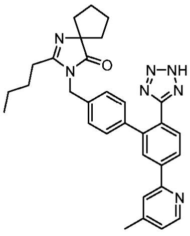

;

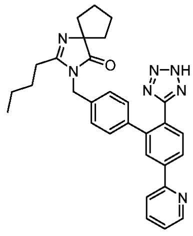

;

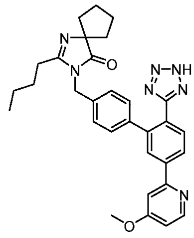

;

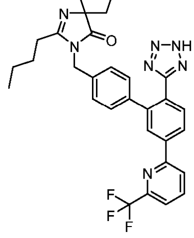

;

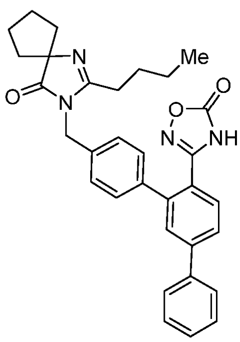

;

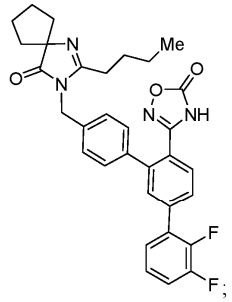

;

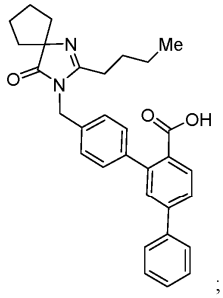

;

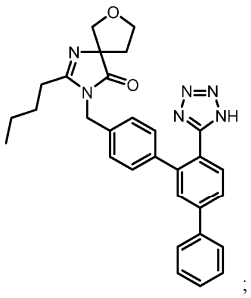

;

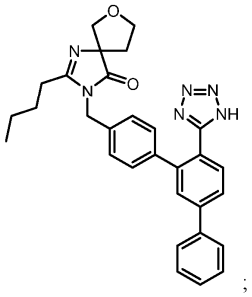

;

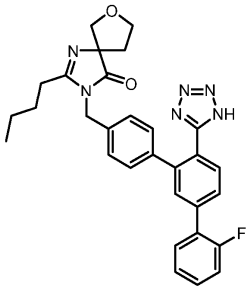

;

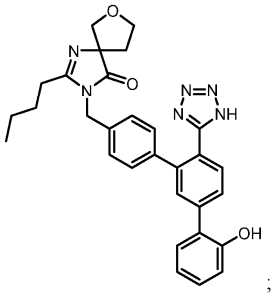

N
Me
O
O
N
O
N
NH
F
F
;

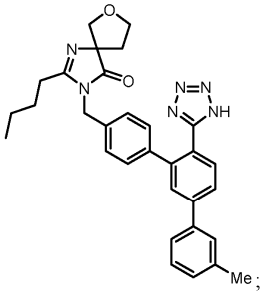

N
Me
O
N
O
OH
;

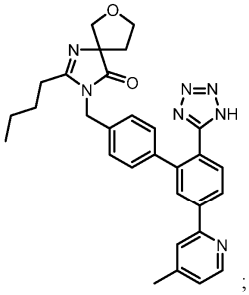

O
N
N
O
N=N
N
NH
;

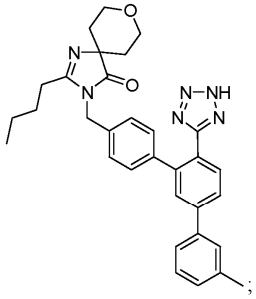

O
N
N
O
N=N
N
NH
;

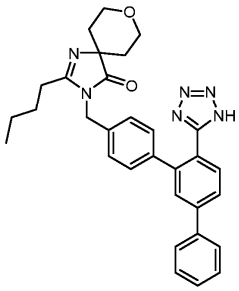

O
N
N
O
N=N
N
NH
F
;

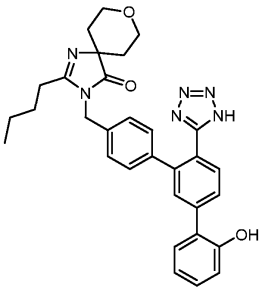

O
N
N
O
N=N
N
NH
OH
;

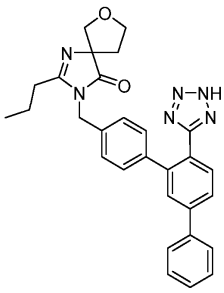

O
N
N
O
N=N
N
NH
Me
;

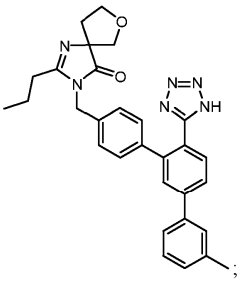
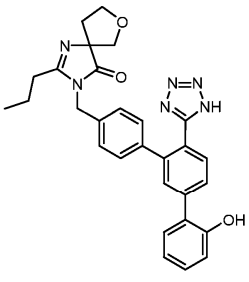
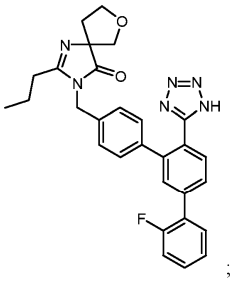
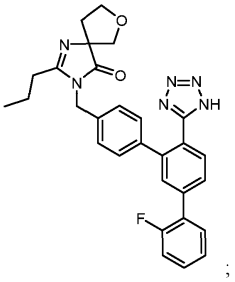
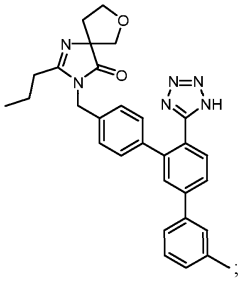
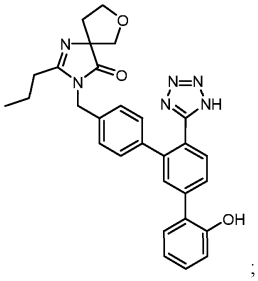
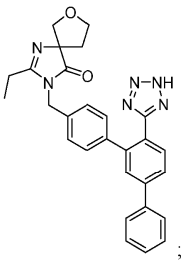
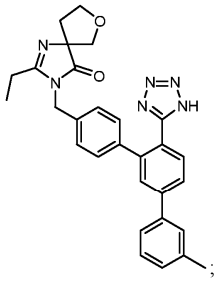
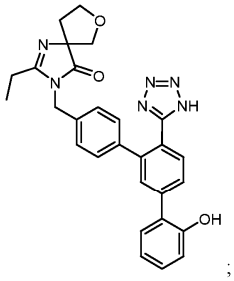
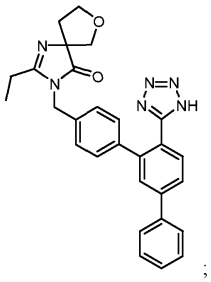
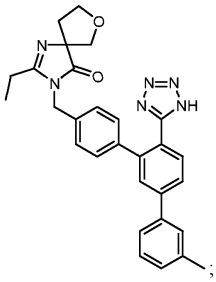
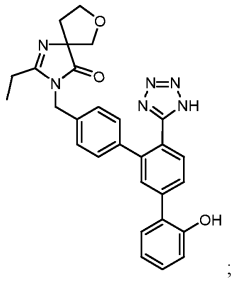

O
N
N
O
N=N
N
NH
N
;

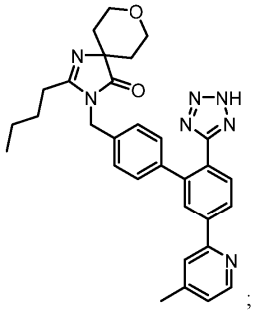
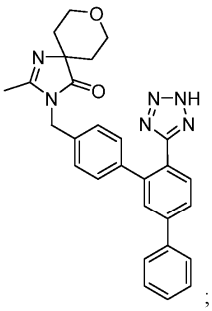
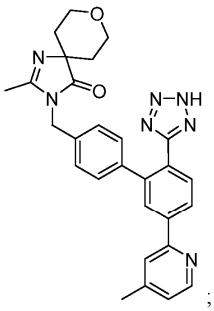
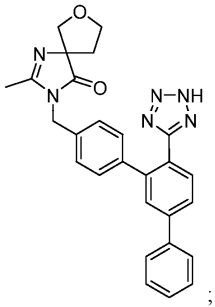
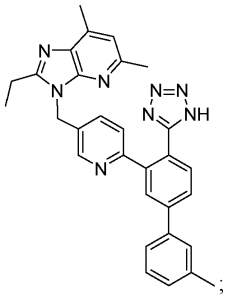
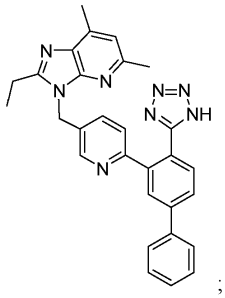
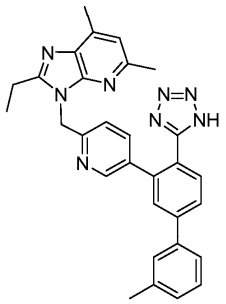
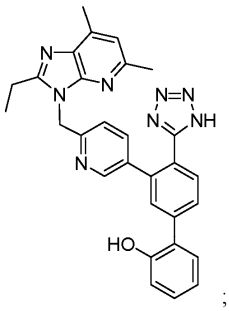
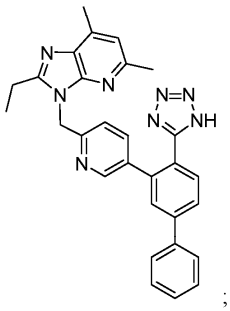
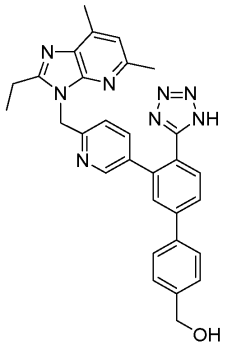
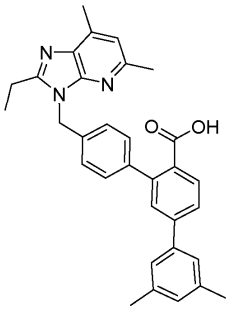
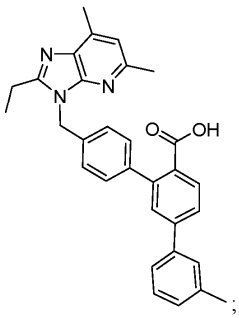

O
N
N
O
N–NH
N
N
;


O
N
N
O
N=N
N
NH
;

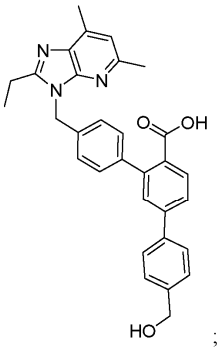
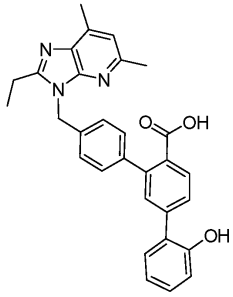
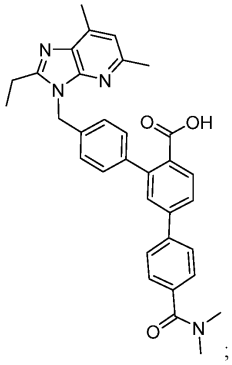
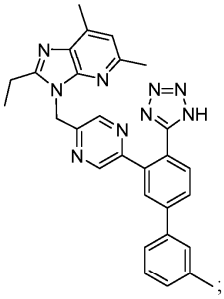
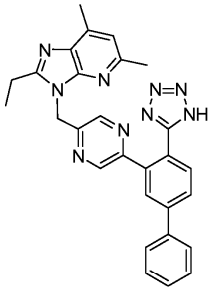
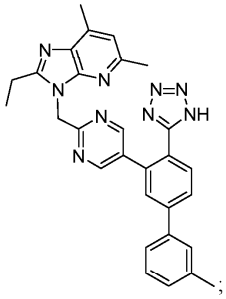
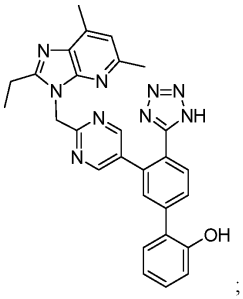
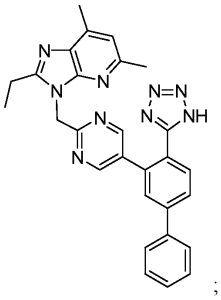
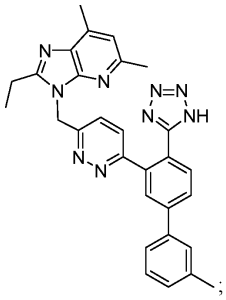
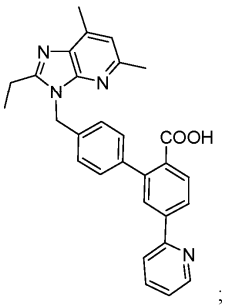
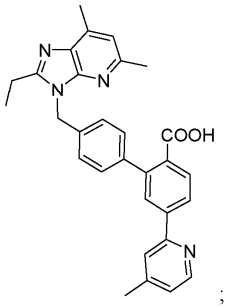
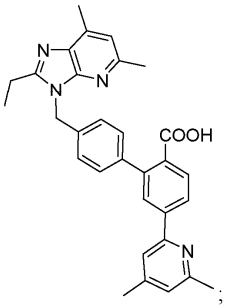

O
N
N
O
N=N
N
NH
OH
;

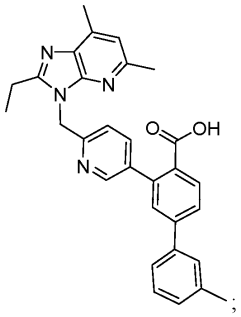
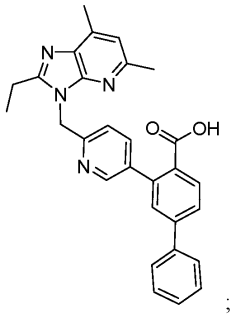
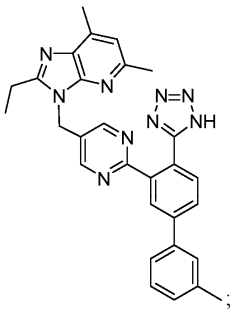
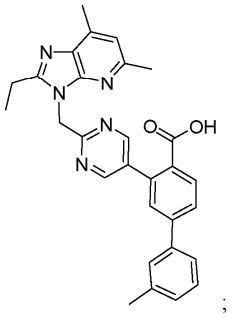
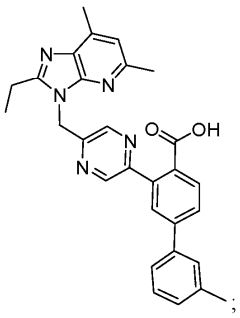
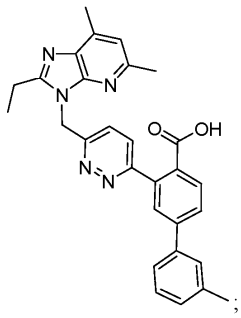
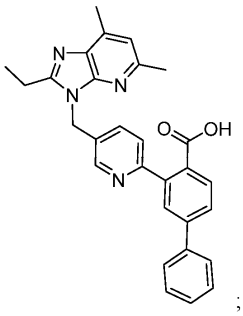
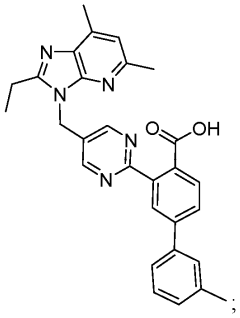
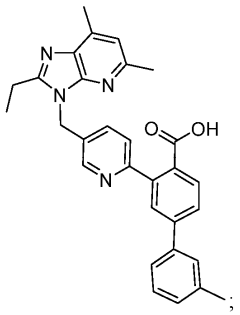
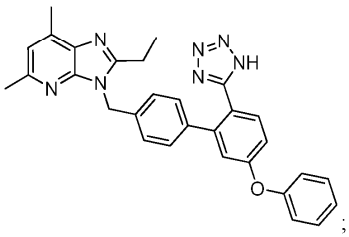
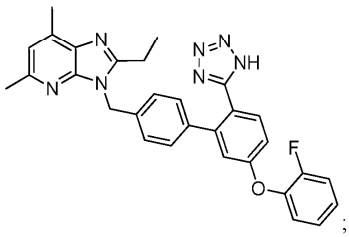

O
N
N
O
N–NH
N
N
;

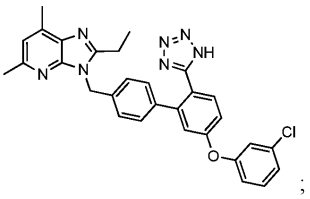

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

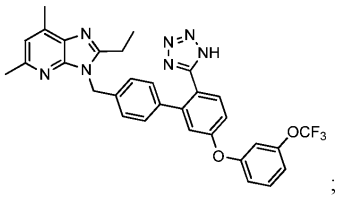

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

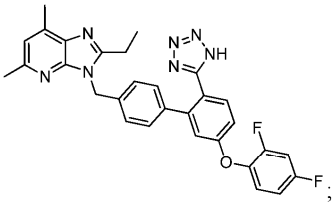
;

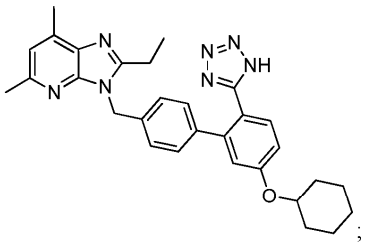

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

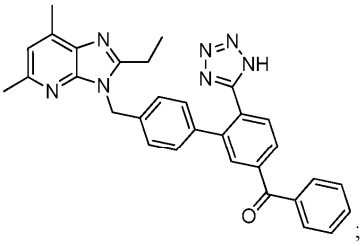

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

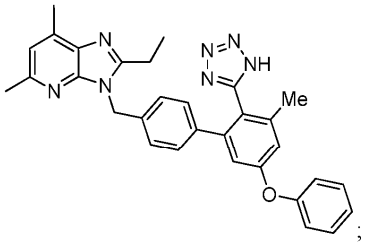

;

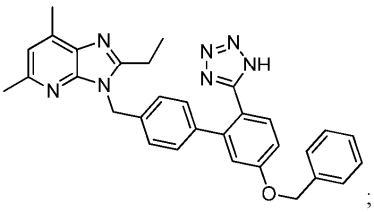

;

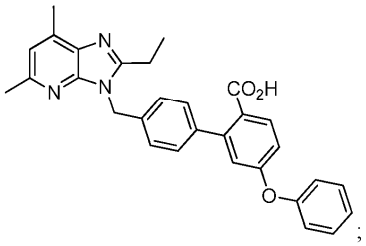

;

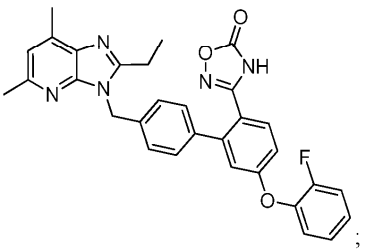

;

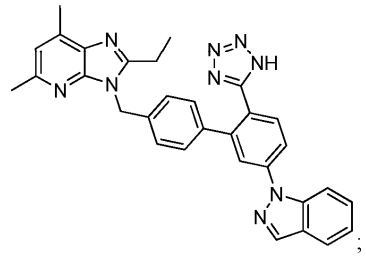

;


;


;

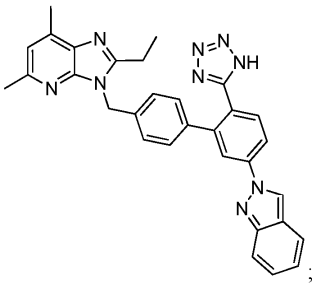

;

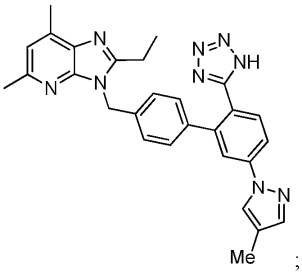

;

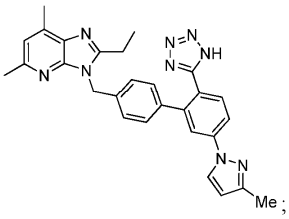

;

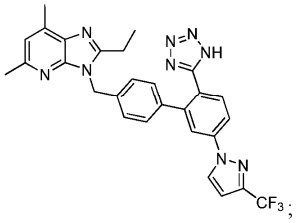
;

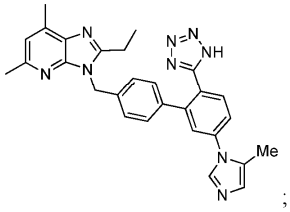
;

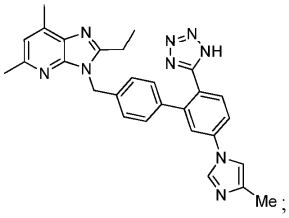

;

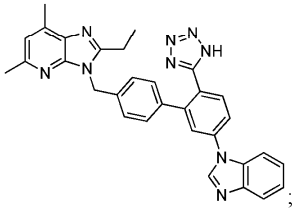

;

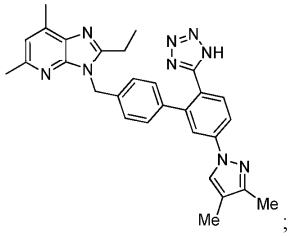

;

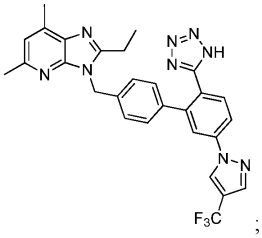

;

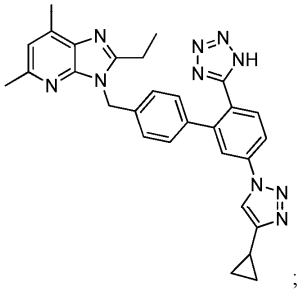

;

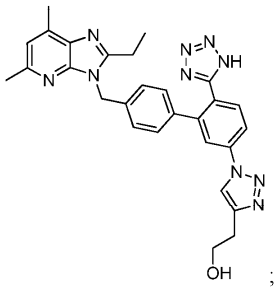

;

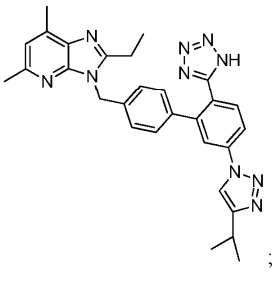

;

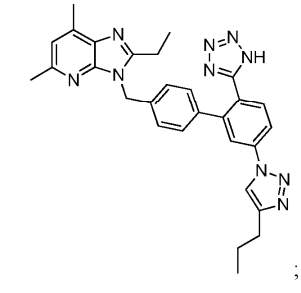

;

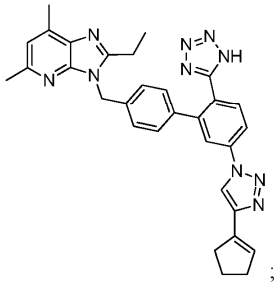

;

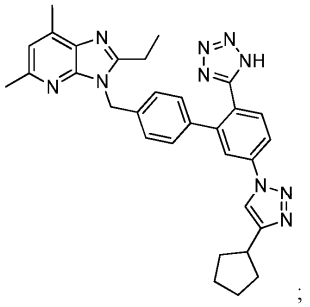

;

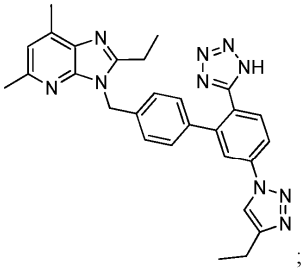

;

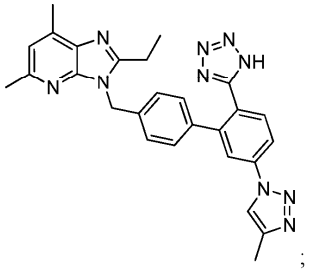

;

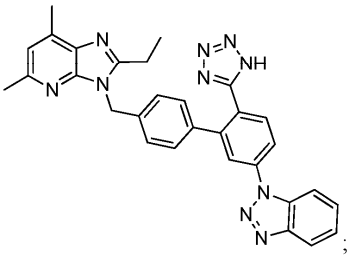

;

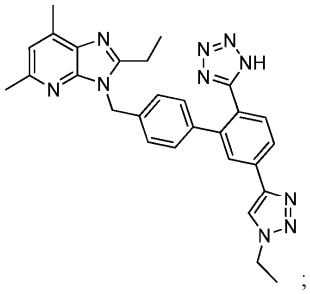

;

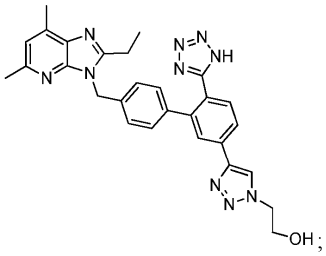

;

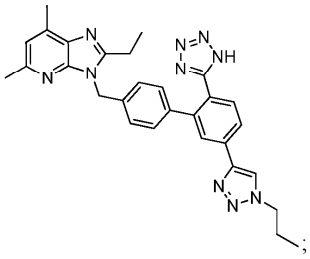

;

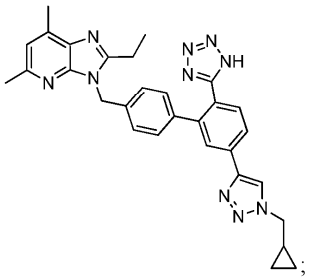

;

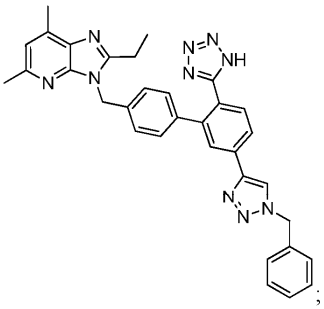

;

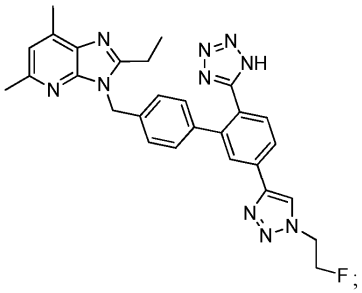

;

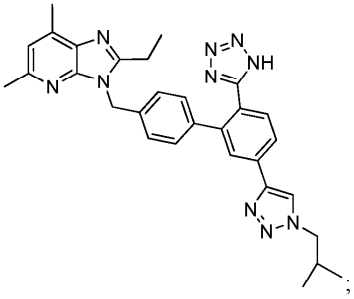

;

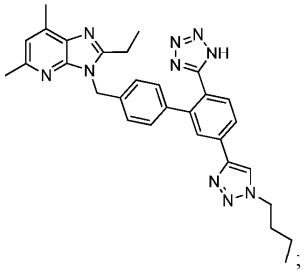

;

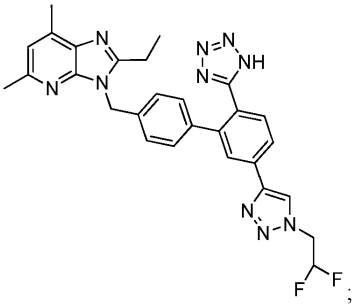

;

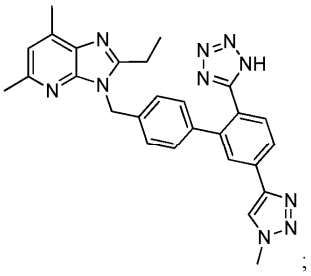
 ;

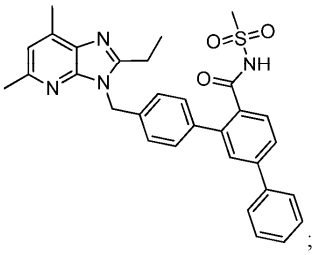
 ;

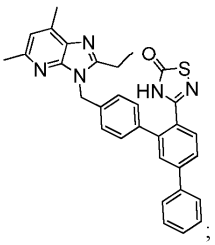
 ;

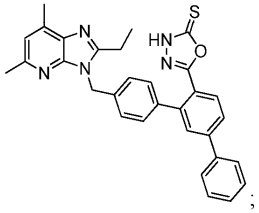
 ;

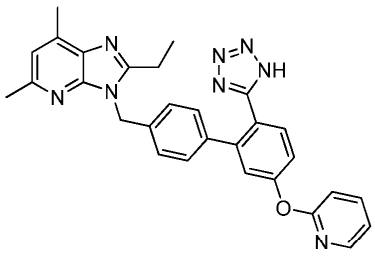
 ;

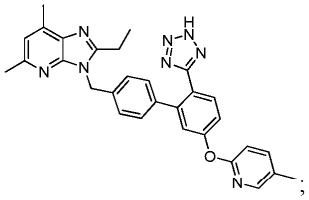
 ;

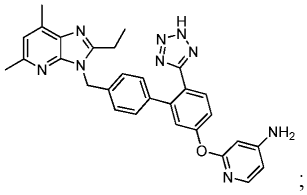
 ;

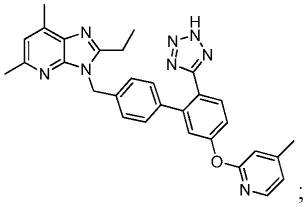
 ;

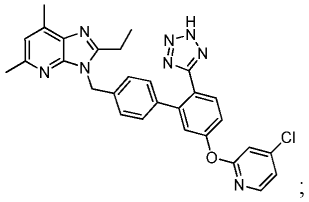
 ;

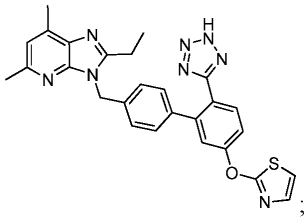

;

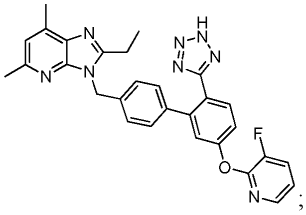

;

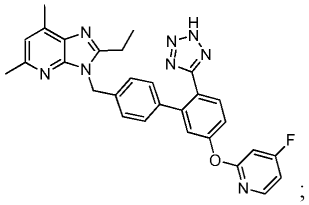

;

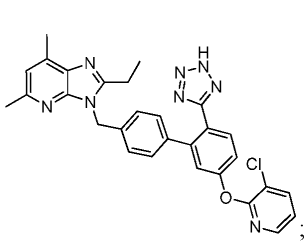

;

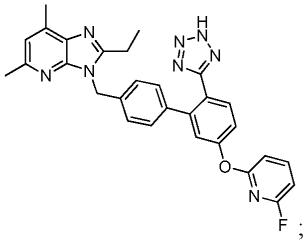

;

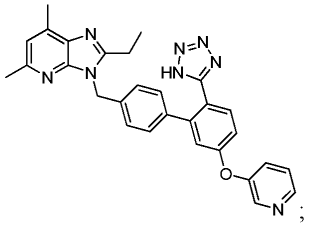

;

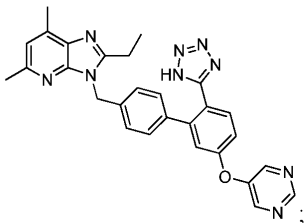

;

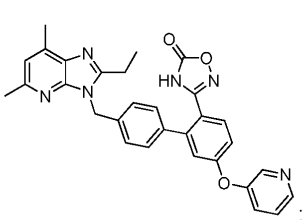

;

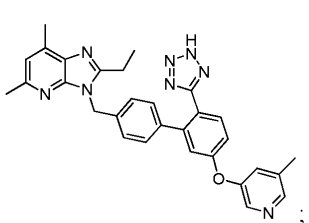

;


;


;


;

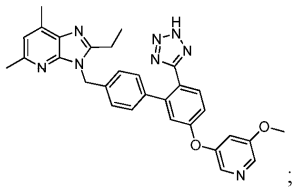

;

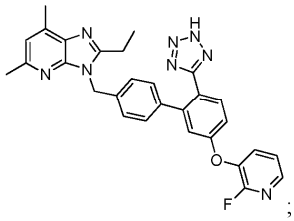

;

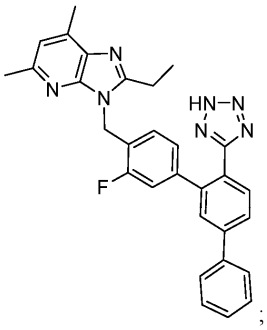
;

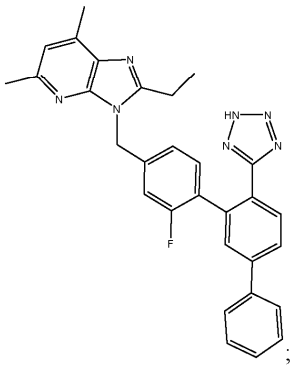
;

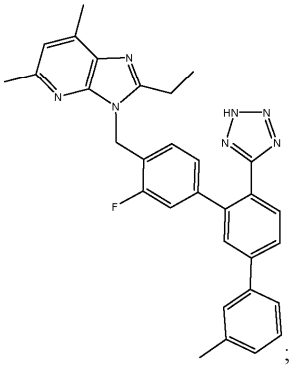
;

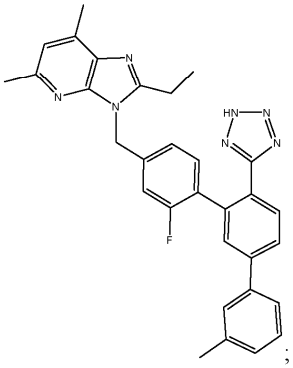

;

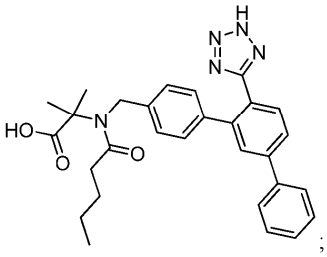

;

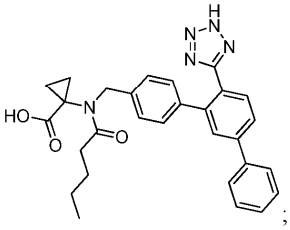

;

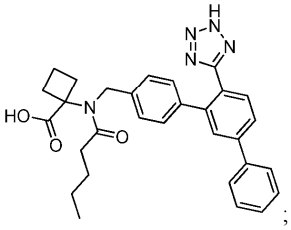

;

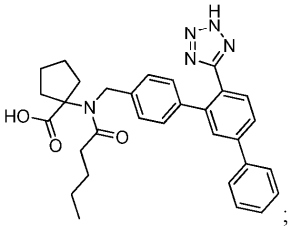

;

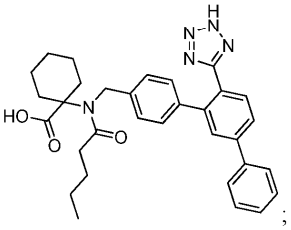

;

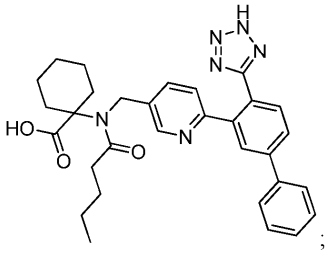

;

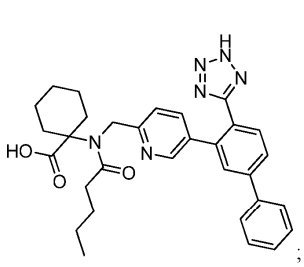
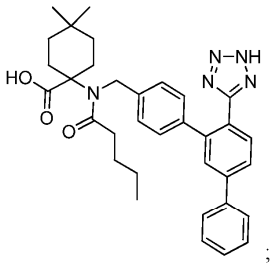
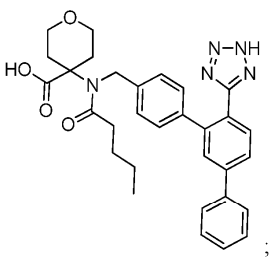
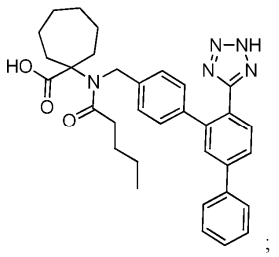
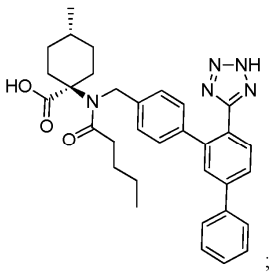
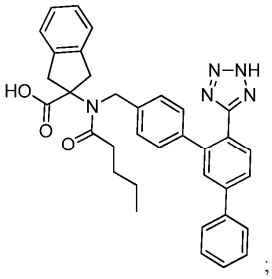
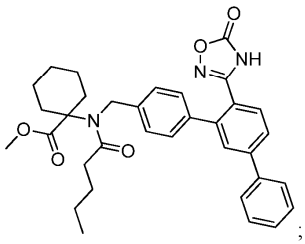
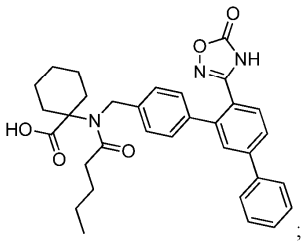
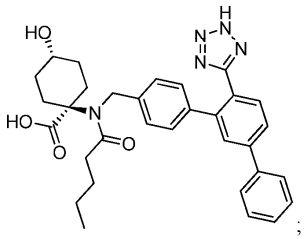
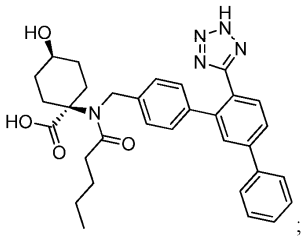

;

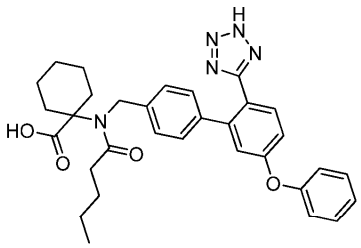

;

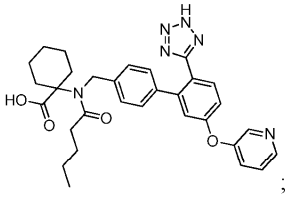

;

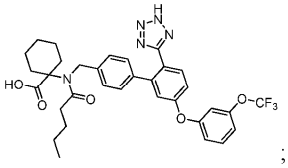

;

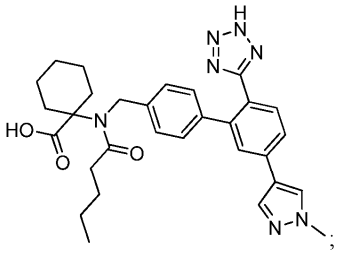

;

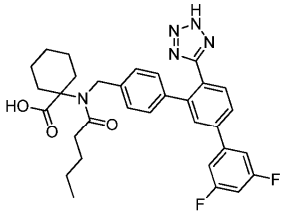

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

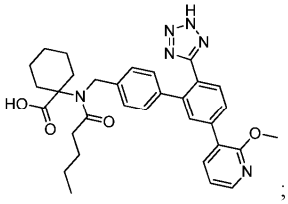

;

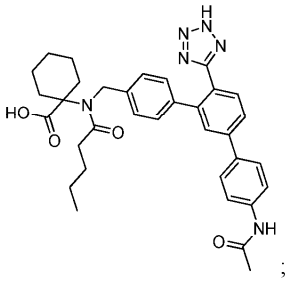

;

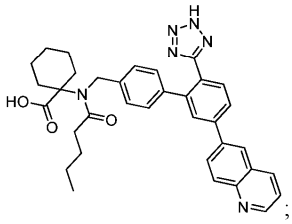

;

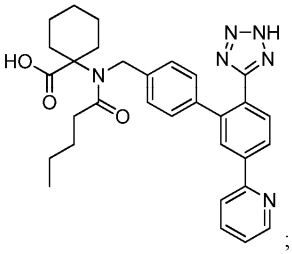

;

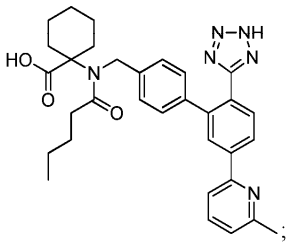

;

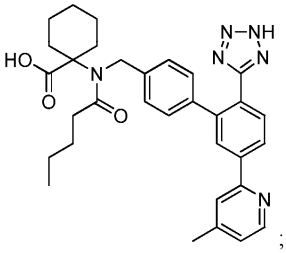

;

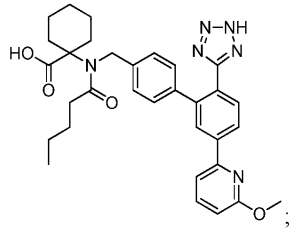

;

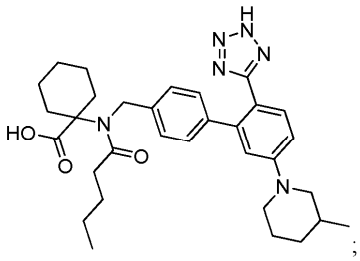

;

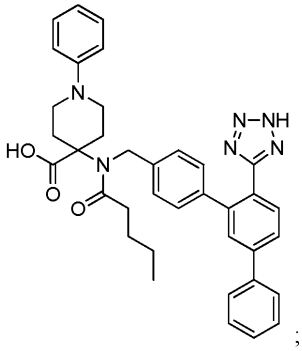

;

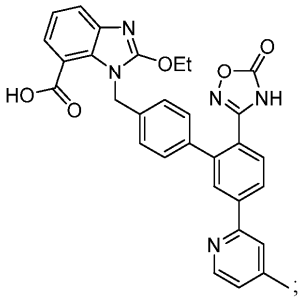

;

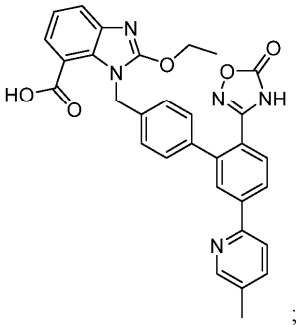

;

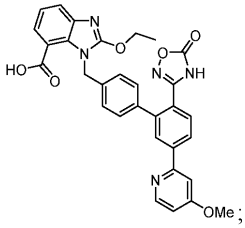

;

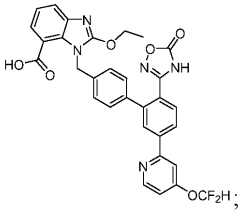

;

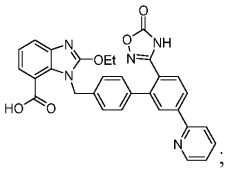

;

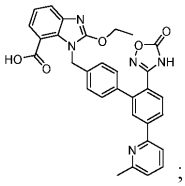

;

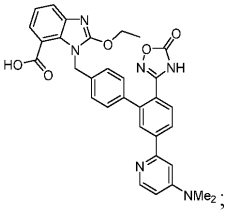

;

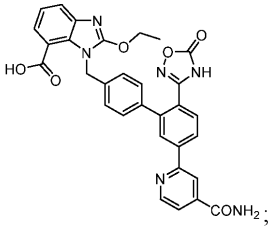

;

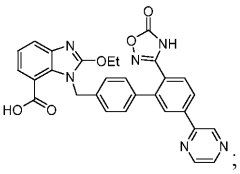

;

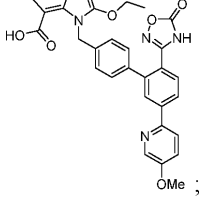

;

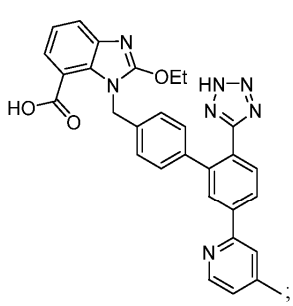
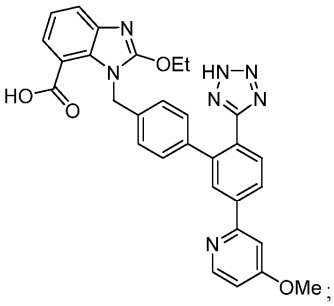
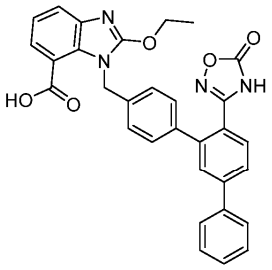
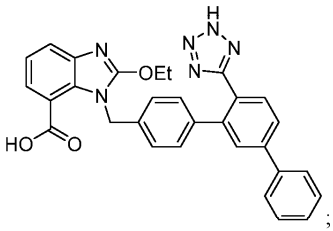
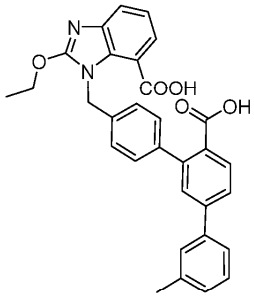
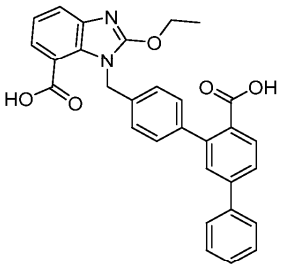
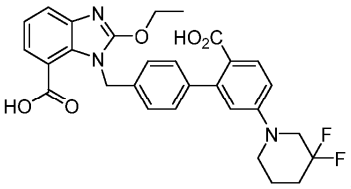
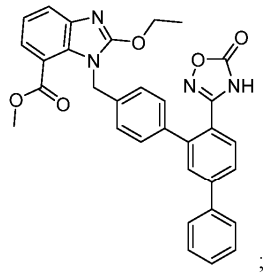
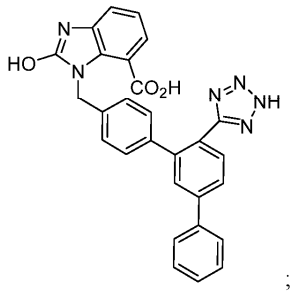
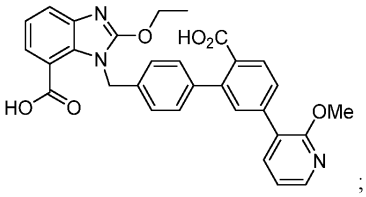

;

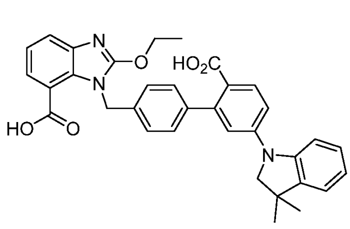

;

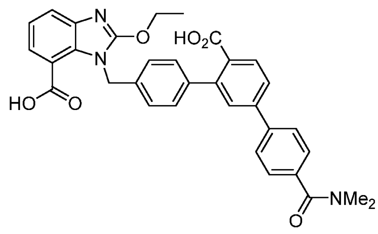

;

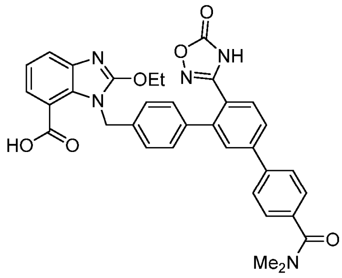

;

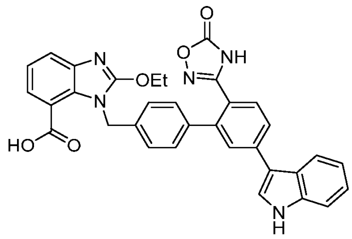

;

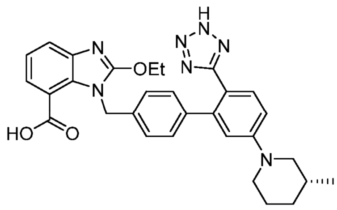

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

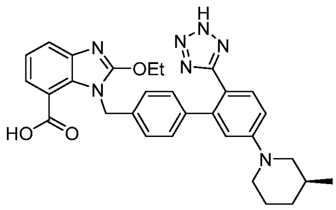

;

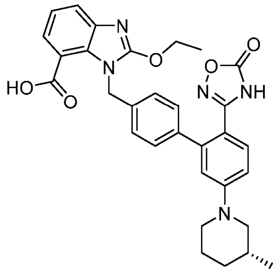

;

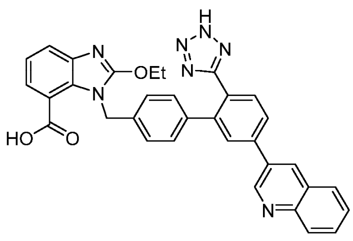

;

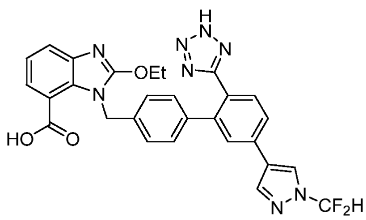

;

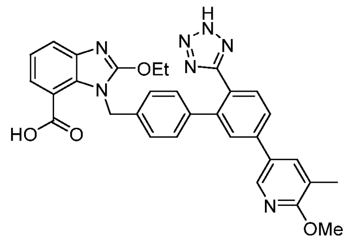

;

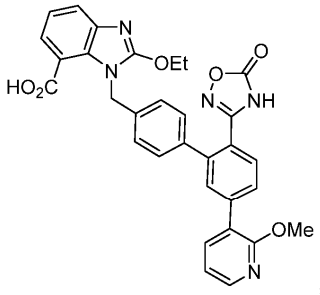

;

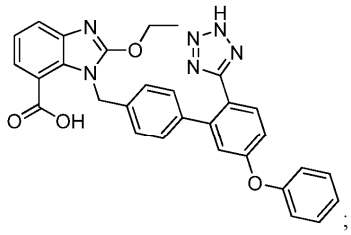

;

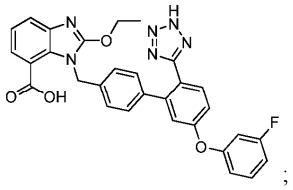

;

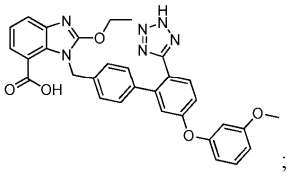

;

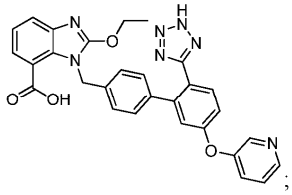

;

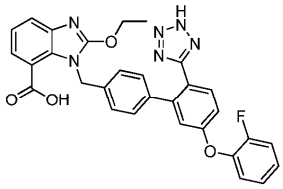

;

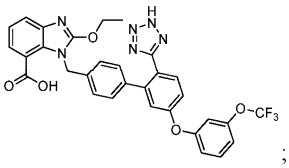

;

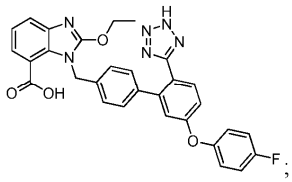

;

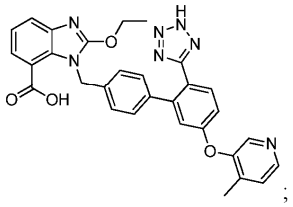

;

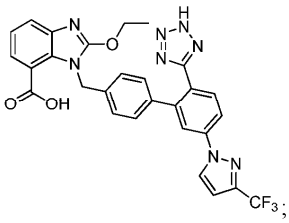

;

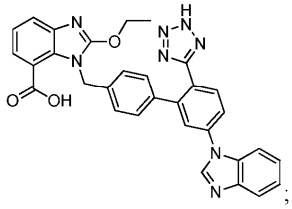

;

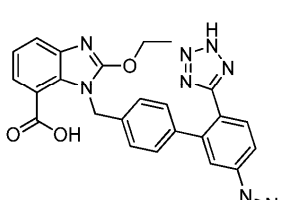

;

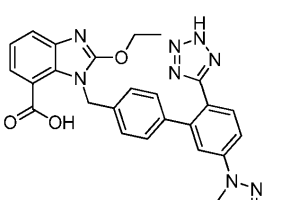

;

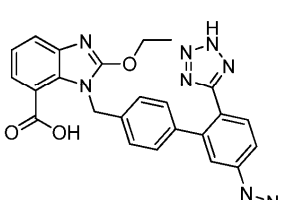

;

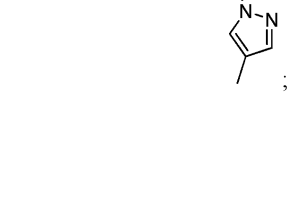

;

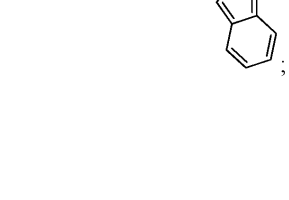

;

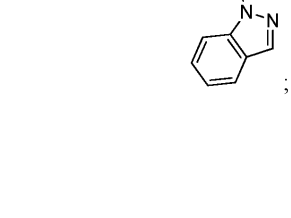

;

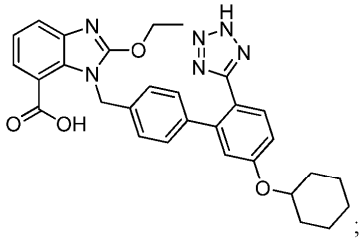

;

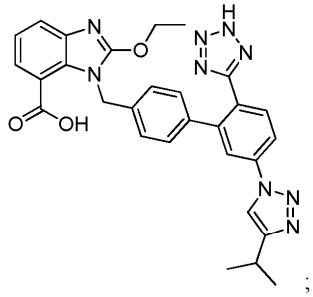

;

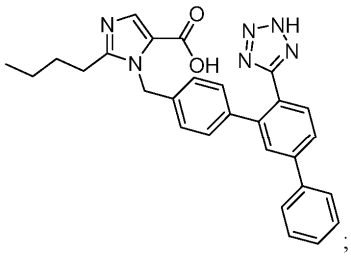

;

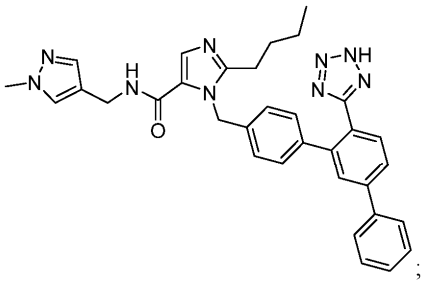

;

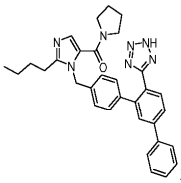

;

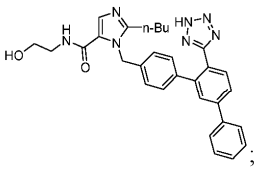
 ;

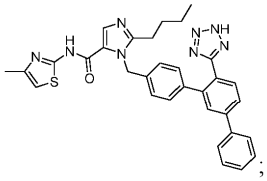
 ;

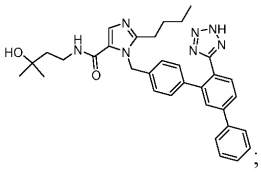
 ;

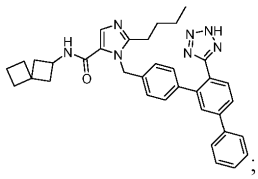
 ;

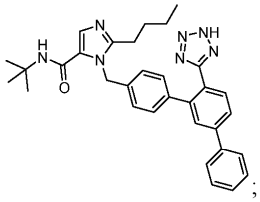
 ;

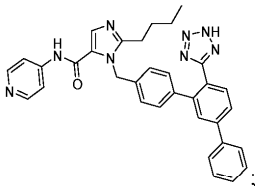
 ;

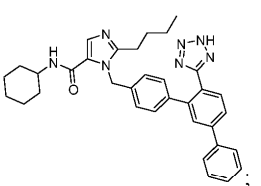
 ;

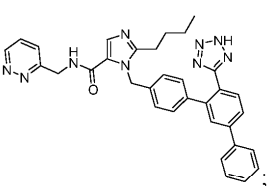
 ;

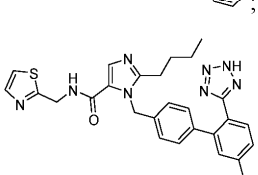
 ;

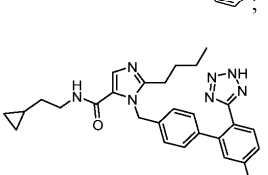
 ;

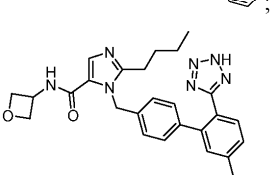
 ;

 ;

 ;

 ;

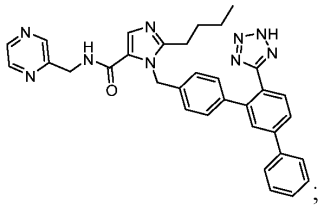
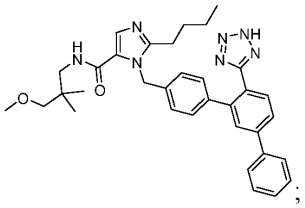
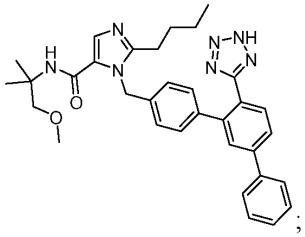
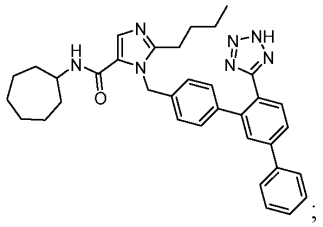
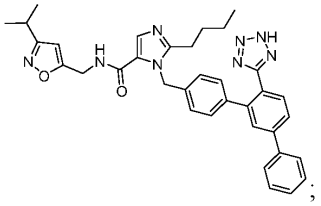
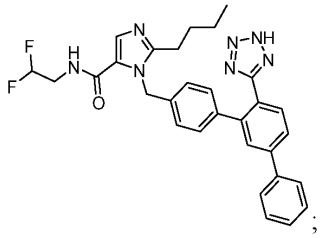
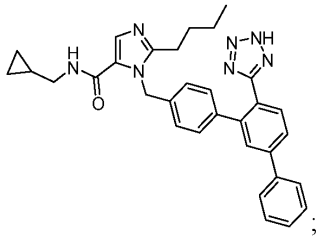
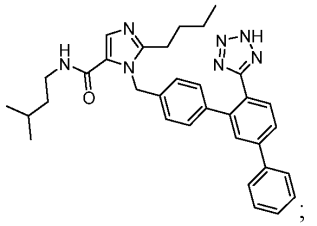
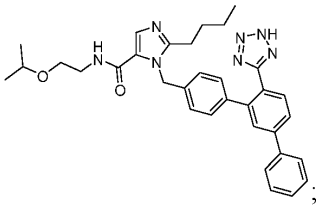
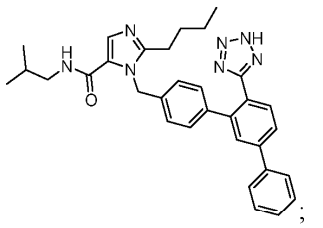
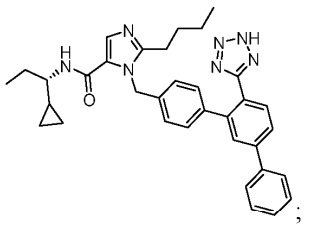
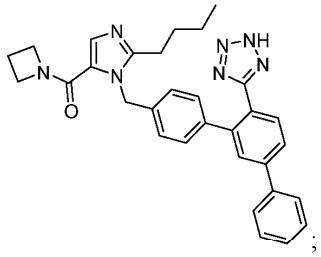
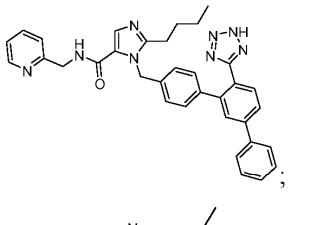
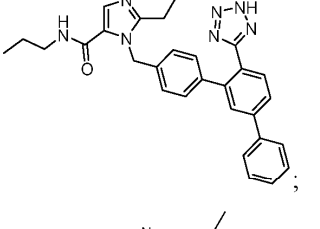
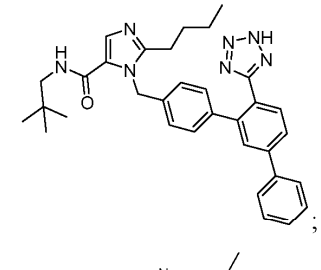
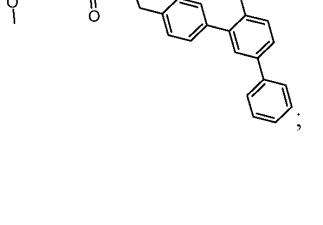
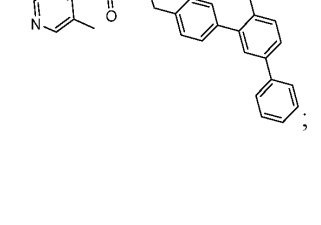
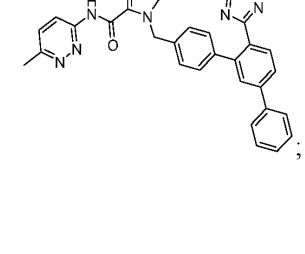
 ;

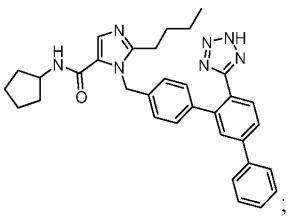
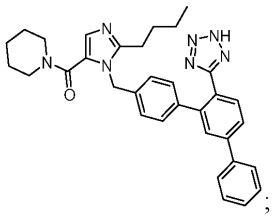
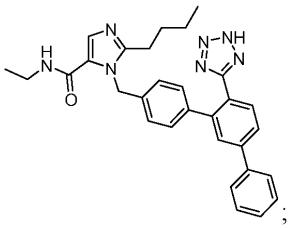
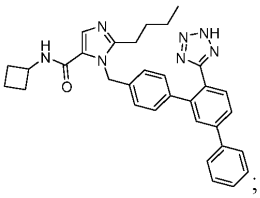
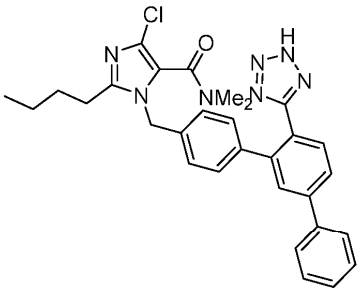
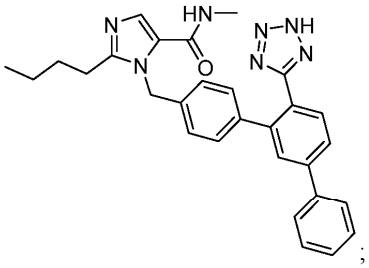
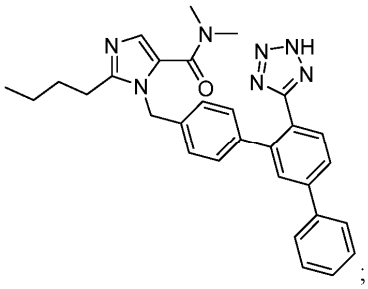
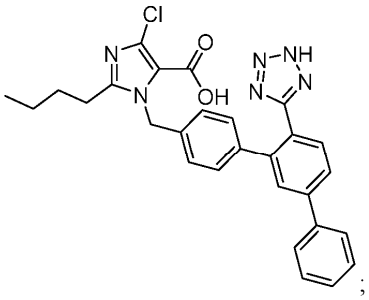
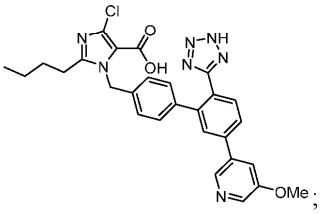
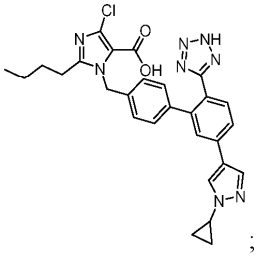
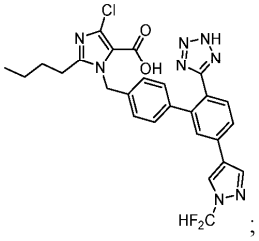
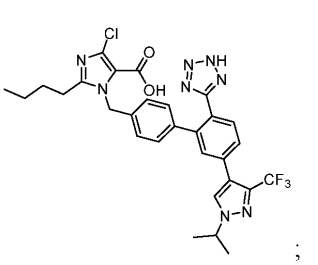
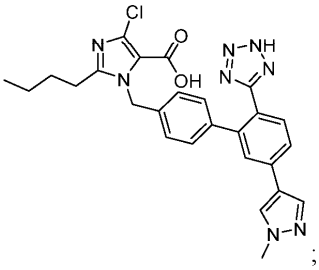
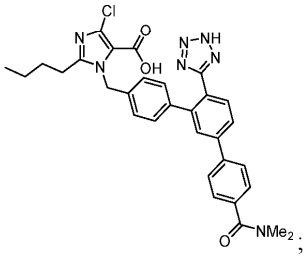
 ;

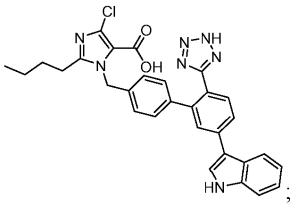
;

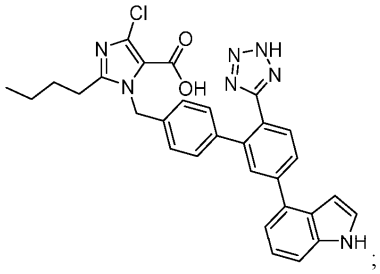
;

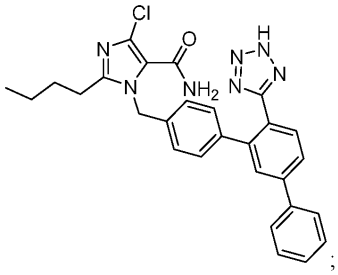
;

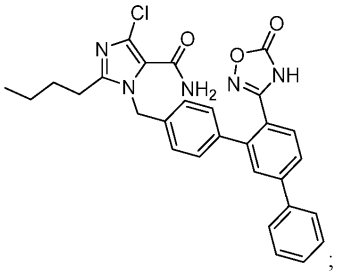
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
;
;
;
 ;
 ;
 ;
;
;
;
 ;
 ;
 ;
;
;
;

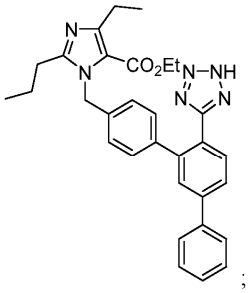
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
;
;
;
 ;
;
;
;
 ;
 ;

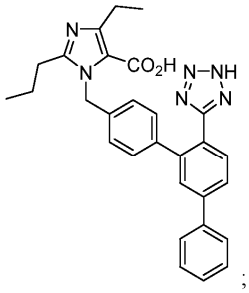

;

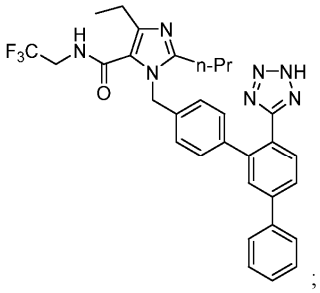

;

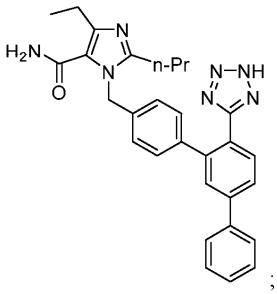

;

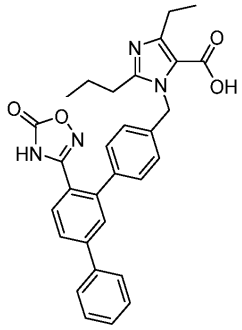

;

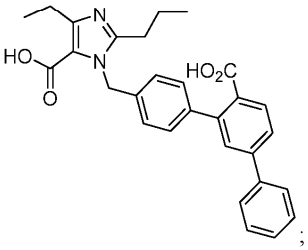

;

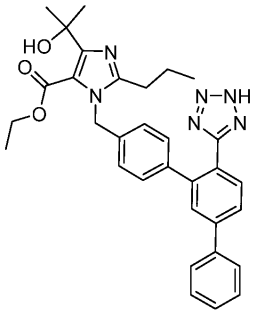

;

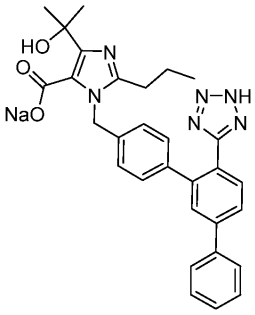

;

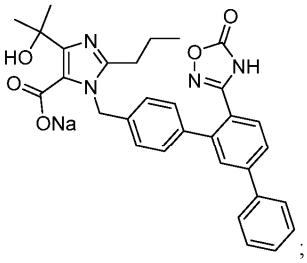

;

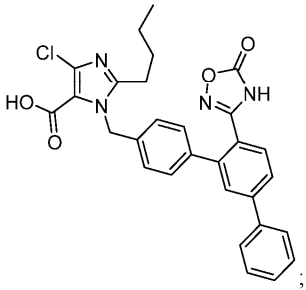

;

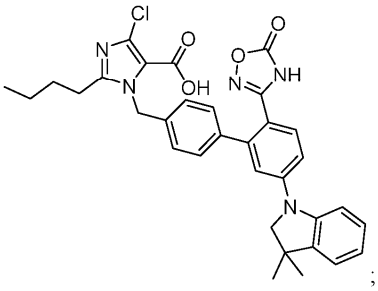

;

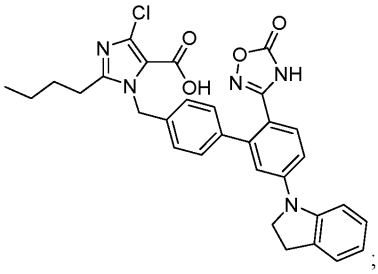

;

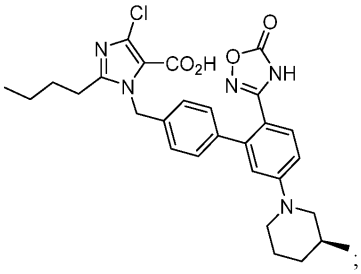

;

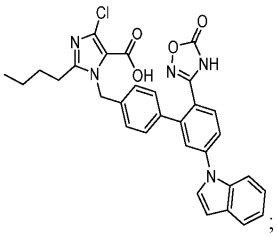

;

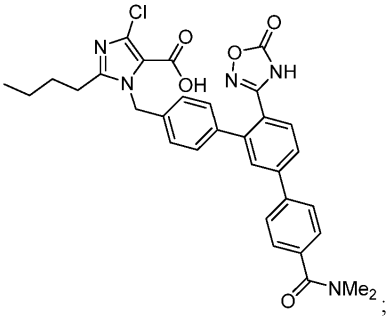

;


;

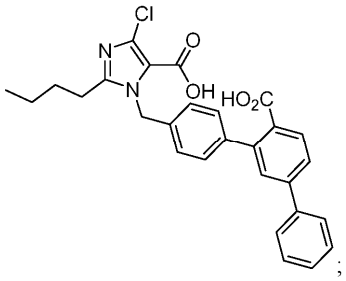

;

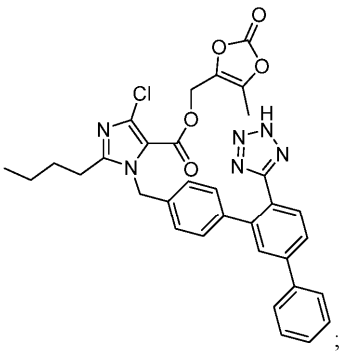

;

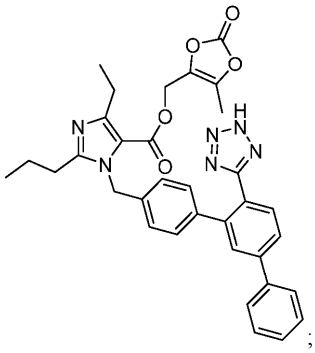

;

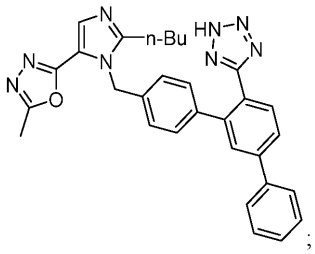

;

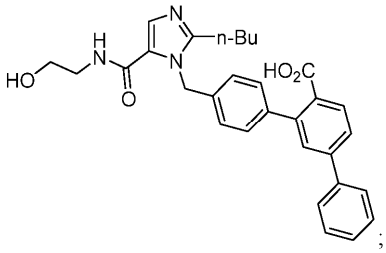
- 41 -

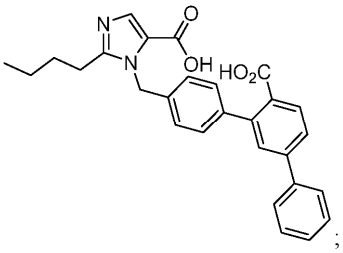

;

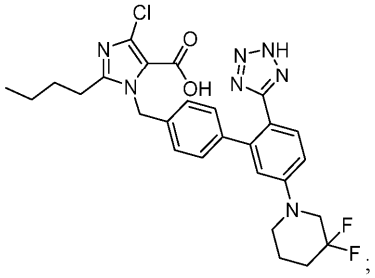

;

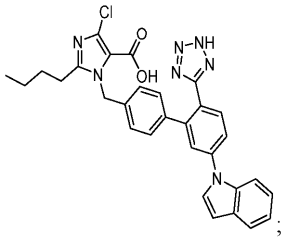

;

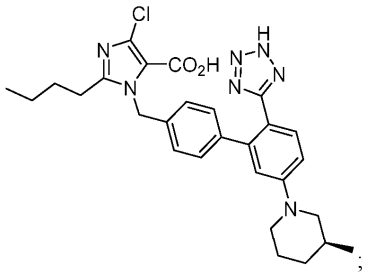

;

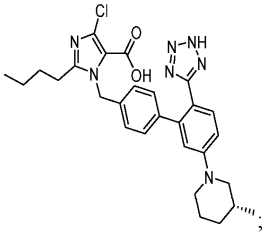

;

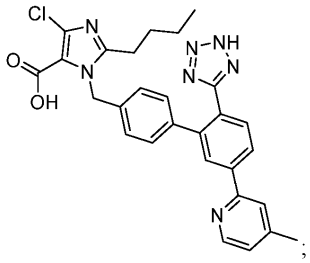

;

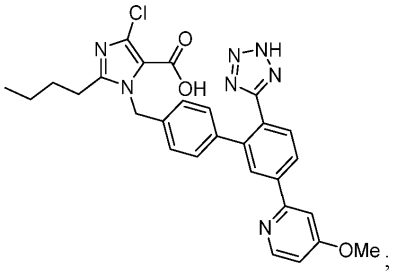

;

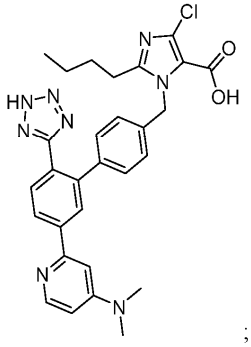

;

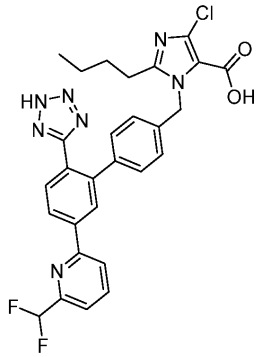
 ;

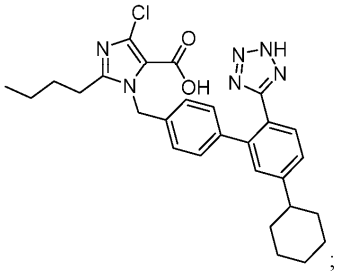
 ;

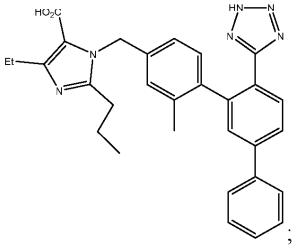
 ;

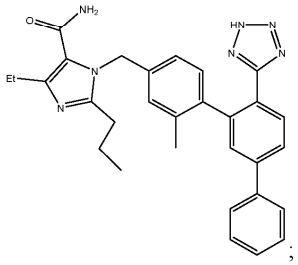
 ;

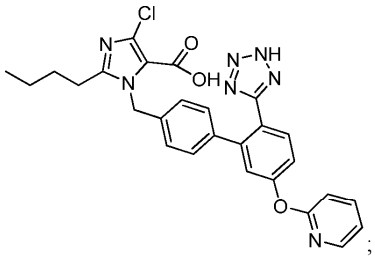
 ;

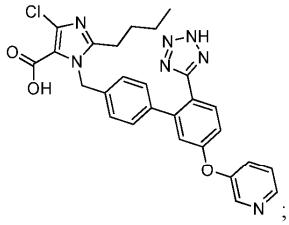
 ;

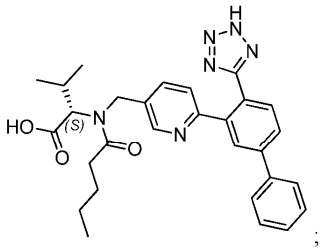
 ;

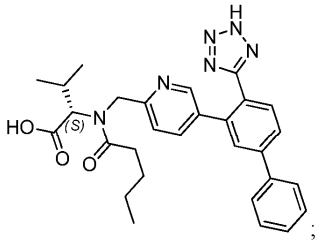
 ;

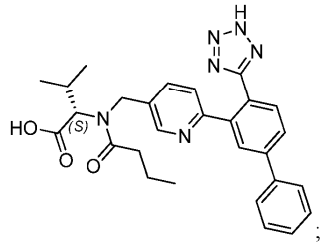
 ;

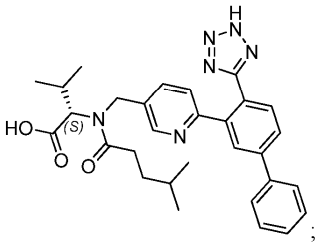

;

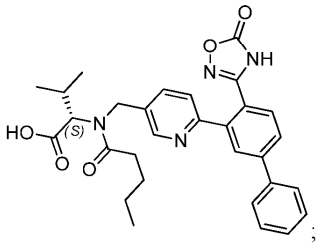

;

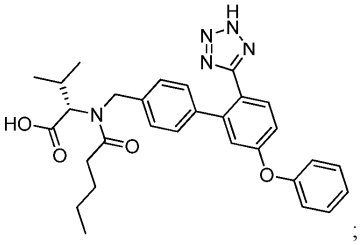

;

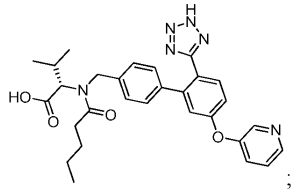

;

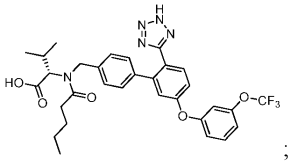

;

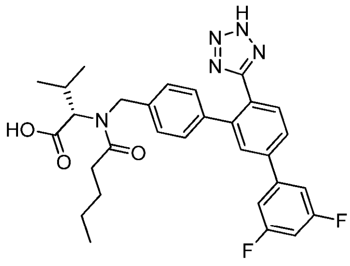

;

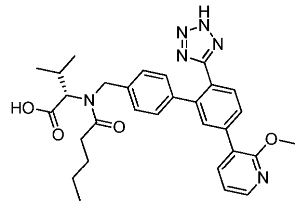

;

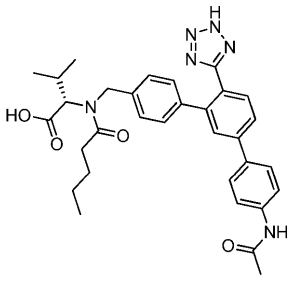

;

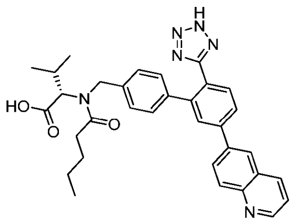

;

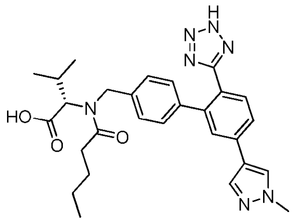

;

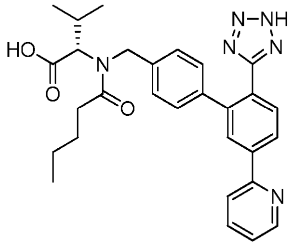

;

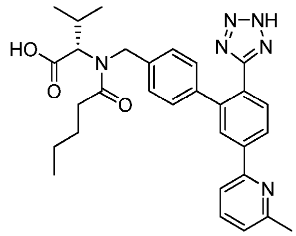

;

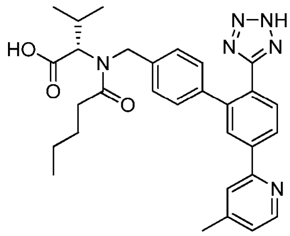

;

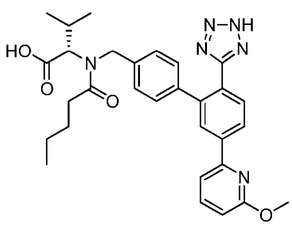

;

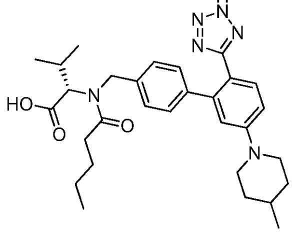

;

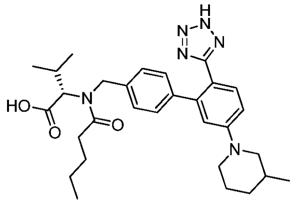

;

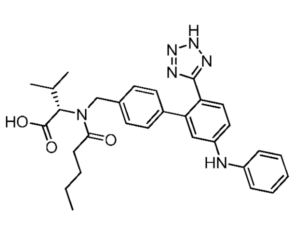

;

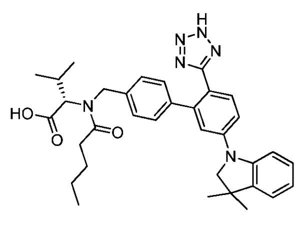

;

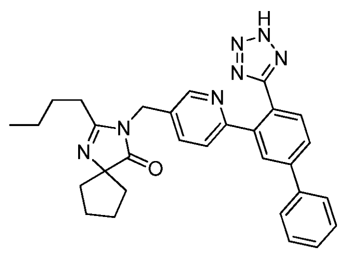

;

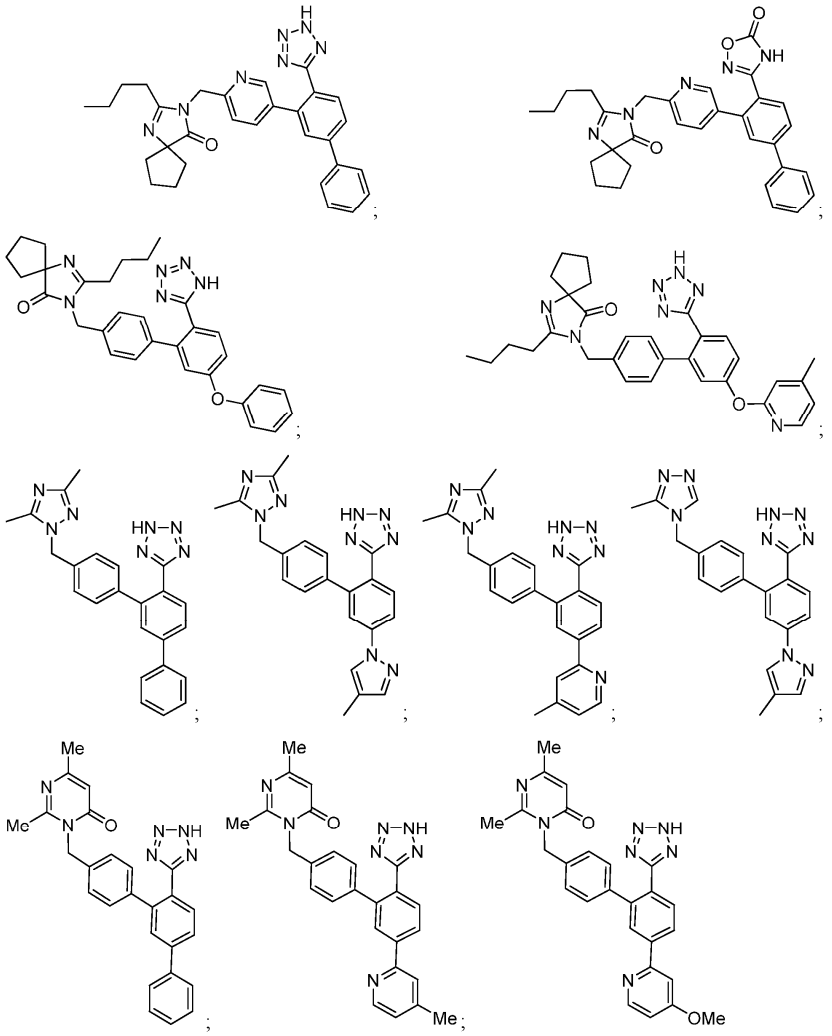

;


;


;

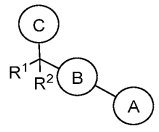

;





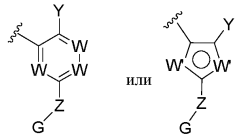
или его соли.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



(I)

где кольцо A представляет собой



W представляет собой N или CR^{16};

W' в каждом случае независимо выбран из N, O, S и CR^{16}, где по меньшей мере один W' не представляет собой CR^{16} и только один W' может быть выбран как O или S;

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_1-C_6-алкоксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

альтернативно, R^1 и R^2 вместе с атомом, к которому они присоединены, соединены вместе с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-4 F и 0-1 OH;

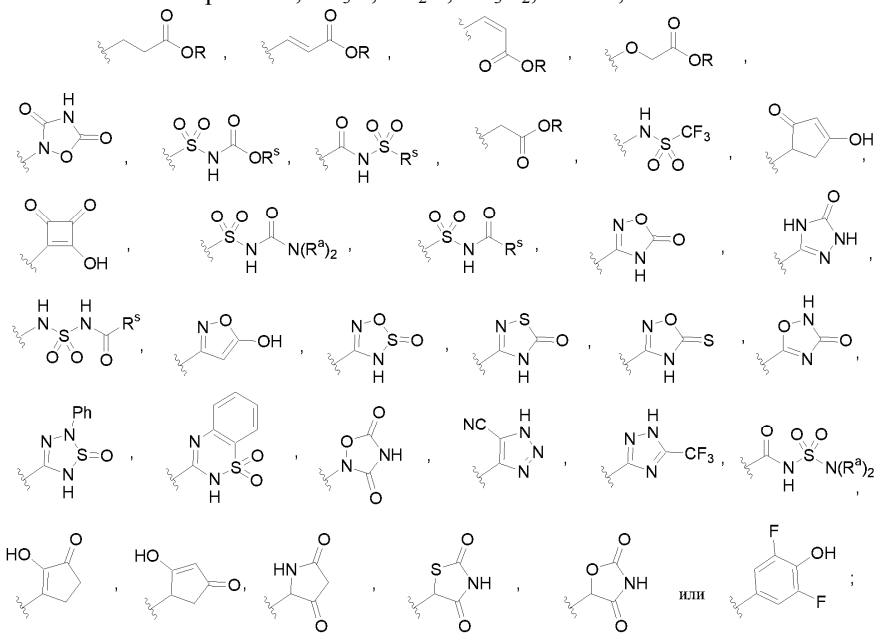
R^{16} в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, $N(R^a)_2$, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-галогеналкила, C_1-C_3-алкокси, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_3-галогеналкокси, C_3-C_6-циклоалкила и C_3-C_6-галогенциклоалкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

или два R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, соединены с образованием 5-6-

членного гетероцикла, содержащего 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

Y представляет собой 5-тетразолил, SO_3H, PO_2H, PO_3H_2, COOR,



R в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где указанный гетероцикл представляет собой 4-10-членную группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, указанный арил и гетероцикл каждый замещен 0-3 группами, выбранными из C_1-C_3-алкила, галогена, OH или C_1-C_3-фторалкила;

R^s в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-C_1-C_3-алкила, C_{6-10}арила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила, гетероарила, гетероарил-C_1-C_6-алкила, гетероциклила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где гетероарил представляет собой 5-10-членную группу и гетероцикл является 4-10-членным, каждый содержит 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

Z в каждом случае независимо выбран из связи или $N(R^z)$, $N(R^z)C(R^z)_2$, $C(R^z)_2$;

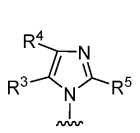
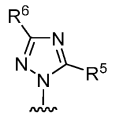
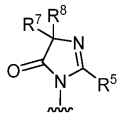
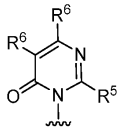
R^z в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_1-C_6-алкоксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_3-C_{10}-циклоалкила, 5-10-членный гетероцикл-C_1-C_6-алкила, 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранного из N, O и S, C_3-C_{10}-циклоалкил-C_1-C_6-алкила и 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S, или, альтернативно, две R^z группы или на том же атоме, или на смежных атомах могут соединяться с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

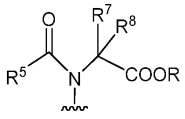
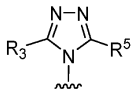
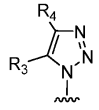
G выбран из 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_3-C_8-циклоалкила, C_6-C_{10}-арила или 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; где гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, F, Cl, Br, I, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_8-циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкенила, CH_2-фенила, OH, OR^x, SR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2(R^x)$;

R^x представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}гидроксиалкил, фенил или CH_2-фенил;

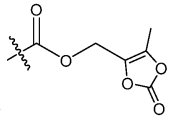
кольцо B представляет собой

группа C представляет собой


IA,

IB,

IC,

ID,


IG,

IH или

IJ;

R^3 представляет собой C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-6}гидроксициклоалкил, C_{1-6}галогенциклоалкил, COOR, $CON(R^z)_2$, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из



N, O или S, или

R^4 представляет собой H, F, Cl, Br, CF_3, CN, $N(R^z)_2$, $CON(R^z)_2C_{1-4}$алкил, C_{1-4}галогеналкил-C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}галогенциклоалкил, C_{4-6}алкоксициклоалкил, C_3-C_6-циклоалкил-C_1-C_6-алкил или C_{3-6}гидроксициклоалкил;

R^5 представляет собой C_{1-6}алкил, O(C_{1-6}алкил), C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкоксиалкил, C_{3-6}циклоалкил-C_{0-4}алкил, который может быть замещен 1-3 атомами галогена или C_{1-3}алкоксигруппой;

R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, CF_3, CN, $N(R^z)_2$, $CON(R^z)_2$, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}галогенциклоалкил, C_{1-6}алкокси-C_3-C_6-циклоалкил или C_{3-6}гидроксициклоалкил; и

R^7 и R^8 независимо выбраны из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила и C_3-C_6-циклоалкила или, альтернативно, R^7 и R^8 вместе с атомом, к которому они присоединены, могут соединяться с образованием C_3-C_9-циклоалкила, C_3-C_9-галогенциклоалкила, C_3-C_9-гидроксициклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S, каждый указанный циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен 1-4 F, OH, C_{1-4}алкилом, C_{1-4}галогеналкил-C_{1-4}алкоксиалкилом или C_{1-4}гидроксиалкилом и может быть конденсирован с 6-членным арильным или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, которые могут быть модулированы агонизмом смещенной активности или агонизмом β-арректина рецептора ангиотензина II, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения или профилактики заболеваний или нарушений, которые могут быть модулированы агонизмом смещенной активности или агонизмом β-арректина рецептора ангиотензина II, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, при котором заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность с уменьшенной фракцией выброса и/или почечную недостаточность.

Согласно другому аспекту раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), как описано в любом из других вариантов осуществления или аспектов, включая их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где: соединение выбрана из примеров 1-462.

Согласно другому аспекту раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и любое одно или несколько соединений формулы (I) или соединений формулы (I), как описано в любых других вариантах осуществления или аспектах, или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту раскрыт способ лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, которые могут быть модулированы агонизмом смещенной активности рецептора ангиотензина II, который предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или соединений формулы (I), как описано в любом из других вариантов осуществления или аспектов, при котором заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность с уменьшенной фракцией выброса и/или почечную недостаточность.

Согласно другому аспекту раскрыт способ лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, которые могут быть модулированы агонизмом смещенной активности рецептора ангиотензина II, при котором соединение любого из вариантов осуществления вводят в комбинации с по меньшей мере одним другим типом терапевтического средства.

Согласно другому аспекту раскрыт способ лечения или профилактики множественных заболеваний или нарушений, который предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или соединений формулы (I), как описано в любом из других вариантов осуществления или аспектов, при котором заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность с уменьшенной фракцией выброса и/или почечную недостаточность.

Согласно другому аспекту раскрыт способ лечения или профилактики заболеваний или нарушений, при котором соединение любого из вариантов осуществления вводят в комбинации с по меньшей мере одним другим типом терапевтического средства. Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из проиллюстрированных примеров, или его стереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любой подгруппы соединений в пределах объема десятого аспекта.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями EC_{50} ≤10 мкМ при стимуляции рекрутирования β-аррестина с применением раскрытых в настоящем описании анализов, предпочтительно значениями EC_{50} ≤5 мкМ, более предпочтительно значениями EC_{50} ≤1 мкМ, еще более предпочтительно значениями EC_{50} ≤0,5 мкМ. Кроме того, соединения по настоящему изобретению показывают эффективность в стимуляции рекрутирования β-аррестина по отношению к AII >30% Ymax, более предпочтительно >50% Ymax и еще более предпочтительно >70% Ymax. Более того, соединения по настоящему изобретению показывают активность по меньшей мере в одном из трех раскрытых в настоящем описании анализов β-аррестина. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению показывают активность в анализе BRET β-аррестина и более предпочтительные соединения по настоящему изобретению показывают активность в анализе BRET β-аррестина при низкой экспрессии AT1R. Кроме того, соединения могут стимулировать активность Gq с эффективностью (Ymax или Emax) менее чем 50% от эффективности ангиотензина II с применением раскрытых в настоящем описании анализов, предпочтительно Ymax ≤30%, более предпочтительно Ymax ≤20%, даже более предпочтительно Ymax ≤10%. Кроме того, предпочтительные соединения по настоящему изобретению могут показывать уменьшенную эффективность (более высокий EC_{50}) в анализах передачи сигналов Gq по отношению к анализам β-аррестина. Такие соединения также могут быть способны активировать другую AT1R-зависимую передачу сигналов G-белком, включая: Gs изоформы, Gi изоформы, Go изоформы, G11 изоформы, G12 изоформы, G13 изоформы и Gz изоформы.

I. Другие варианты осуществления настоящего изобретения.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, дополнительно содержащей дополнительное терапевтическое средство(а). Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой, например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор β-адренергического рецептора, ингибитор неприлизина, диуретик, антагонист альдостерона, блокатор Ca2+ канала, нитраты и/или соединение наперстянки.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики множественных заболеваний или нарушений, связанных с агонизмом смещенной активности ангиотензина II или агонизмом β-аррестина рецептора ангиотензина II, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечение и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или, необяза-

тельно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

Примеры заболеваний или нарушений, связанных с активностью AT1R и AII, или агонистов β-аррестина рецептора ангиотензина II, которые можно предупреждать, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, но без ограничения, сердечную недостаточность, такую как острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ADHF), хроническая сердечная недостаточность, фиброз, мерцательная аритмия, коронарная болезнь сердца, заболевание периферических сосудов, атеросклероз, почечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, гипертензия, легочная гипертензия, цереброваскулярные нарушения и их последствия, сердечно-сосудистые нарушения, стенокардия, ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реперфузионное повреждение, ангиопластический рестеноз, сосудистые осложнения сахарного диабета и ожирения.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца, кардиомиопатии, мерцательной аритмии и связанных с ними состояний, включая в себя, но без ограничения, острый коронарный синдром, ишемию миокарда, гипертензию, атеросклероз, легочную гипертензию, заболевание периферических артерий, ишемию/реперфузионное повреждение, стенокардию, почечную недостаточность.

Примеры заболеваний или нарушений, связанных с активностью смещенного агонизма или агонизма β-аррестина рецептора ангиотензина II, которые можно предупреждать, модулировать или лечить, и/или подвергать профилактике в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, но без ограничения, HFpEF, HFrEF и почечную недостаточность.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса и почечной недостаточности, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики почечной недостаточности, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сердечной недостаточности со сниженным выбросом, предусматривающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в способах лечения.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в способах лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с агонизмом смещенной активности или агонизмом β-аррестина к рецептору ангиотензина II.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с агонизмом смещенной активности или агонизмом β-аррестина к рецептору ангиотензина II.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с агонизмом смещенной активности или агонизмом β-аррестина к рецептору ангиотензина II, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, причем первое терапевтическое средство представляет собой соединение по настоящему

изобретению. Предпочтительно второе терапевтическое средство представляет собой, например, ACEi (например, эналаприл) или выбранное инотропное средство, такое как β-адренергический агонист (например, добутамин), или другое терапевтически релевантное средство, которое повышает содержание натрийуретического пептида, такое как ингибитор неприлизина (например, сакубитрил).

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в способе лечения.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении и/или профилактике множества заболеваний или нарушений, связанных с AT1R и ангиотензином II.

Согласно другому варианту осуществления соединения в рамках настоящего изобретения могут использоваться отдельно или в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами, описанными в настоящем документе, для лечения различных состояний, связанных с сердечной недостаточностью, таких как: сердечная недостаточность с уменьшенной фракцией выброса, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, фиброзная болезнь. Кроме того, соединения, представленные в настоящем изобретении, могут применяться отдельно или в комбинации с дополнительными описанными в настоящем документе терапевтическими средствами, в виде острого, подострого или продолжительного способа лечения.

При желании соединение по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или несколькими другими типами сердечно-сосудистых средств и/или одним или несколькими другими типами терапевтических средств, которые можно вводить перорально в одной и той же дозированной форме, в отдельной пероральной дозированной форме или путем инъекции. Другим типом сердечно-сосудистых средств, которые необязательно могут применяться в комбинации с агонистом смещенной активности рецептора ангиотензина II по настоящему изобретению, могут быть один, два, три или более сердечно-сосудистых средств, вводимых перорально в одной и той же дозированной форме, в отдельной пероральной дозированной форме или путем инъекции для получения дополнительного фармакологического преимущества.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным терапевтическим средством(ами), выбранным из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, следующих терапевтических средств: антигипертензивные средства, ингибиторы ACE, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы Р-адренергических рецепторов, диуретики, сосудорасширяющие средства, такие как нитраты, инотропные средства, соединения наперстянки, антиатеросклеротические средства, антидислипидемические средства, противодиабетические средства, антигипергликемические средства, антигиперинсулинемические средства, антитромботические средства, антиретинопатические средства, противонейропатические средства, антинефропатические средства, антиишемические средства, средства против ожирения, антигиперлипидемические средства, антигипертриглицеридемические средства, антигиперхолестеринемические средства, антирестенотические средства, антипанкреатические средства, липидоснижающие средства, аноректические средства, улучшающие память средства, средства против деменции, способствующие когнитивной функции средства, средства для подавления аппетита, средства для лечения сердечной недостаточности, средства для лечения заболеваний периферических артерий, средства для лечения злокачественных опухолей и противовоспалительные средства.

Согласно другому варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство(а), используемое в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, следующих терапевтических средств при лечении сердечной недостаточности: ингибиторы ACE, β-блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, соединения наперстянки, инотропные средства, агонисты рецептора APJ, агонисты рецептора релаксина, агонисты формилпептидного рецептора 2/агонисты смещенной активности, нитроксильные доноры и ингибиторы неприлизина.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от его сущности или основных атрибутов. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов настоящего изобретения, отмеченных в настоящем документе. Является понятным, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой его собственный независимый вариант осуществления. Кроме того, подразумевается, что любой элемент варианта осуществления объединен с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

II. Химия.

По всему описанию и формуле изобретения представленная химическая формула или название должны охватывать все их стерео- и оптические изомеры и рацематы, если такие изомеры существуют. Если не отмечено иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры C=C двойных связей, C=N двойных связей, кольцевых систем и т.п. также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или Z- и E-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены помощи расщепления рацемических форм или при помощи синтеза из оптически активных исходных веществ. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и полученные промежуточные соединения рассматривали как часть настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов они могут быть разделены традиционными способами, например, при помощи хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получали или в свободной (нейтральной), или солевой форме. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. При необходимости одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и соли могут существовать во многих таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещены в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул перегруппированы последовательно. Следует понимать, что все таутомерные формы в той степени, в которой они могут существовать, включены в настоящее изобретение.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "алкил" или "алкилен" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью с конкретным числом атомов углерода. Например, подразумевается, что "C_1-C_{12}-алкил" или "C_{1-12}алкил" (или алкилен) включает в себя C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} и C_{12} алкильные группы; "C_4-C_{18}-алкил" или "C_{4-18}алкил" (или алкилен) включает в себя C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17} и C_{18} алкильные группы. Кроме того, например, "C_1-C_6 алкил" или "C_{1-6}алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним атомом водорода, который был заменен другой химической группой. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). При использовании "C_0алкила" или "C_0алкилена" подразумевается обозначение прямой связи.

Подразумевается, что "алкенил" или "алкенилен" включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации, содержащие конкретное число атомов углерода и одну или несколько, предпочтительно, от одной до двух, двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что "C_2-C_6-алкенил" или "C_{2-6}алкенил" (или алкенилен) включает в себя C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкенильные группы. Примеры алкенила включают в себя без ограничения этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Подразумевается, что "алкинил" или "алкинилен" включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации, содержащие одну или несколько, предпочтительно, от одной до трех, тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что "C_2-C_6-алкинил" или "C_{2-6}алкинил" (или алкинилен) включает в себя C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкинильные группы, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

При использовании термина "углеводородная цепь" подразумевается включение "алкила", "алкенила" и "алкинила", если не отмечено иное.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -O-алкильной группе. Например, подразумевается, что "C_1-C_6 алкокси" или "C_{1-6}алкокси" (или алкилокси) включает в себя C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Подобным образом, "алкилтио" или "тиоалкокси" представляет алкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

"Гало" или "галоген" включает в себя фтор, хлор, бром и йод. Подразумевается, что "галогеналкил" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с неразветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенные 1 или несколькими

атомами галогена. Примеры галогеналкила включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают в себя "фторалкил", подразумевается, что он включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы и с неразветвленной, и с разветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенных 1 или несколькими атомами фтора.

"Галогеналкокси" или "галогеналкилокси" представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, подразумевается, что "C_{1-6}галогеналкокси" включает в себя C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 галогеналкоксигруппы. Примеры галогеналкокси включают в себя без ограничения трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Подобным образом, "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкокси" представляют собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Например, подразумевается, что "C_3-C_6-циклоалкил" или "C_{3-6}циклоалкил" включает в себя C_3, C_4, C_5 и C_6 циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкила". Термин "циклоалкенил" относится к циклизированным алкенильным группам. Подразумевается, что C_{4-6}циклоалкенил включает в себя C_4, C_5 и C_6 циклоалкенильные группы. Примеры циклоалкенильных групп включают в себя без ограничения циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил.

Подразумевается, что используемые в настоящем описании "карбоцикл", "карбоциклил" или "карбоциклический остаток" означают любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, каждое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительные карбоциклы, если не отмечено иное, представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, инданил и тетрагидронафтил. При использовании термина "карбоцикл" подразумевается, что он включает в себя "арил". Кольцо с мостиковой связью возникает, если один или несколько, предпочтительно от одного до трех, атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Было отмечено, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо разветвлено, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостике.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая сдержит два конденсированных кольца и включает в себя атомы углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензокольцо, конденсированное со вторым кольцом; а второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая карбоциклическая группа может быть замещенной при любом атоме углерода, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются без ограничения нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

"Арильные" группы относятся к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородам, включая, например, фенил и нафтил. Арильные фрагменты являются хорошо известными и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007). "C_{6-10}арил" относится к фенилу и нафтилу.

Используемый в настоящем описании термин "бензил" относится к метильной группе, при которой один из атомов водорода заменен фенильной группой.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, включающей в себя N, O и S; и включает в себя любую полициклическую группу, в которой любое из определенных

выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом.

Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)p, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанные в настоящем документе гетероциклические кольца могут быть замещенными при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизирован. Является предпочтительным, что если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1. При использовании термина "гетероцикл" подразумевается, что он включает в себя гетероарил. Примеры гетероциклов включают в себя без ограничения акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 1,3-диоксол-2-он, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатионил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолопиридинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольцевые и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Примеры 5-10-членных гетероциклов включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил.

Примеры 5-6-членных гетероциклов включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены конденсированные кольцевые и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, включающей в себя N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензокольцо, каждое конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и включает в себя 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензо, если второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещенной при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Является предпочтительным, что если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1.

Примеры бициклической гетероциклической группы включают в себя без ограничения хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1H-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводороды, которые включают в себя по меньшей мере один гетероатом, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают в себя без ограничения пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. $N\rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2).

Примеры 5-6-членных гетероарилов включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазолинил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил.

Кольца с мостиковыми связями также включены в определение гетероцикла. Кольцо с мостиковыми связями возникает, если один или несколько, предпочтительно от одного до трех, атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два не смежных атома углерода или азота. Примеры колец с мостиковыми связями включают в себя без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Было отмечено, что мостиковые связи всегда превращают моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостиковой связи.

Термин "противоион" использовали для представления отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат, или положительно заряженных частиц, таких как натрий ($Na+$), калий ($K+$), аммоний (R_nNH_m+, где n=0-4 и m=0-4) и т.д.

Использование в кольцевой структуре пунктирного кольца означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Используемый в настоящем описании термин "аминозащитная группа" означает любую группу, известную из области органического синтеза для защиты аминогрупп, которая устойчива к действию сложноэфирного восстановителя, двухзамещенного гидразина, R4-M и R7-M, нуклеофила, гидразинового восстановителя, активатора, сильного основания, затрудненного аминового основания и циклиризующего агента. Такие аминозащитные группы, соответствующие этим критериям, включают в себя перечисленные в Wuts, P.G.M. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) и The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Примеры аминозащитных групп включают в себя без ограничения следующее: (1) ацильные типы, такие как формил, трифторацетил, фталил и паратолуолсульфонил; (2) ароматические карбаматные типы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(пара-бифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); (3) алифатические карбаматные типы, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклические алкилкарбаматные типы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкильные типы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилан, такой как триметилсилан; (7) тиолсодержащие типы, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукционил; и (8) алкильные типы, такие как трифенилметил, метил и бензил; и замещенные алкильные типы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил; и триалкилсилановые типы, такие как триметилсилан.

Согласно изложенному, термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой, при условии, что сохранялись нормальные валентности и что замещение приводит к стабильному соединению. Используемые в настоящем описании кольцевые двойные связи означают двойные связи, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, если соединения по настоящему изобретению содержат атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды при помощи обработки окислителем (например, мCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, полагают, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный азот, так и его N-оксидное ($N\rightarrow O$) производное.

Если любая переменная возникает более одного раза в любой составляющей или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-3 R, тогда указанная группа необязательно

может быть замещенной вплоть до трех R групп, и в каждом случае R независимо выбрана из определения R.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом кольца. Если заместитель представлен без обозначения атома, при котором такой заместитель связан с остатком соединения представленной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Выражение "фармацевтически приемлемый" в настоящем описании использовали по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) и/или примеры настоящего описания в некоторых случаях могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Является понятным, что ссылка на соединение формулы (I) и/или примеры настоящего описания включают в себя ссылку на их соли, если не отмечено иное. Используемый в настоящем описании термин "соль(и)" означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическим кислотами и основаниями. Цвиттерионы (внутренние соли) включены в термин "соль(и)", как используется в настоящем описании (и могут быть образованы, например, если заместители R включают в себя кислотный фрагмент, такой как карбоксильная группа). Также в настоящее описание включены четвертичные аммонийные соли, такие как алкиламмонийные соли. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т.е. не токсичные, физиологически приемлемые) соли, хотя применимы другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы при получении. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения I с количеством кислоты или основания, например, эквивалентным количеством, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией. Используемые в настоящем описании "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицировано образованием его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные не токсичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетиновая и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основный или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Обычно, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси этого; обычно, предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в Allen, Jr., L.V., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которого включено посредством ссылки.

"Основно-аддитивная соль" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получали добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. В одном аспекте неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая замещенные амины природного происхождения, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Согласно другому аспекту органические основания представляют собой изопропиламин,

диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

"Кислотно-аддитивные соли" и "основно-аддитивные соли", которые не могут быть фармацевтически приемлемыми, могут быть применимы при получении и/или очистке соединений.

Предусмотрено, что настоящее изобретение охватывает соединения в их нейтральном состоянии, соли таких соединений или смеси соединений в их нейтральном состоянии с одной или несколькими солевыми формами или смеси солевых форм.

Кроме того, соединения формулы (I) могут характеризоваться пролекарственными формами. Любое соединение, которое будет превращено in vivo с получением биологически активного средства (т.е., соединения формулы (I)), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники. Для примеров таких производных пролекарств см.:

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., Adv. DrugDeliv. Rev., 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull, 32:692 (1984); и

f) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств будучи гидролизованными в организме с получением соединений формулы (I) per se. Такие пролекарства предпочтительно вводили перорально, поскольку гидролиз во многих случаях возникает преимущественно под влиянием пищеварительных ферментов.

Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир per se является активным, или в таких случаях, если гидролиз возникает в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают в себя C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6}алканоилокси-C_{1-6}алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C_{1-6}алкоксикарбонилокси-C_{1-6}алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными способами, известными из области техники.

Получение пролекарств хорошо известно из области техники и описано, например, в King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd Edition, reproduced (2006)); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Предусмотрено, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, встречающихся в данных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Дейтерий содержит один протон и один нейтрон в своем ядре и его масса в два раза больше массы обычного водорода. Дейтерий может быть представлен символами, таким как "^{2}H" или "D". В настоящем описании термин "дейтерированный", сам по себе или используемый для модификации соединения или группы, относится к замене одного или нескольких атома(ов) водорода, который(е) присоединен(ы) к атому(ам) углерода, атомом дейтерия. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C.

Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением подходящего изотопно меченого реагента вместо используемого в других случаях не меченого реагента. Такие соединения обладают различными возможными применениями, например, в качестве стандартов и реагентов в определении способности предполагаемого фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами или для изображения соединений по настоящему изобретению связанными с биологическими рецепторами in vivo или in vitro.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и включения в состав эффективного терапевтического средства. Является предпочтительным, если соединения по настоящему изобретению не содержат N-галоген, $S(O)_2H$ или S(O)H группу.

Термин "сольват" означает физическую связь соединения по настоящему изобретению с одной или

несколькими молекулами растворителя, или органического, или неорганического. Эта физическая связь включает в себя водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть способен к выделению, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в правильном расположении и/или в не упорядоченном расположении. Сольват может содержать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает и жидкую фазу, и отделимые сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя без ограничения гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты.

Другие определения

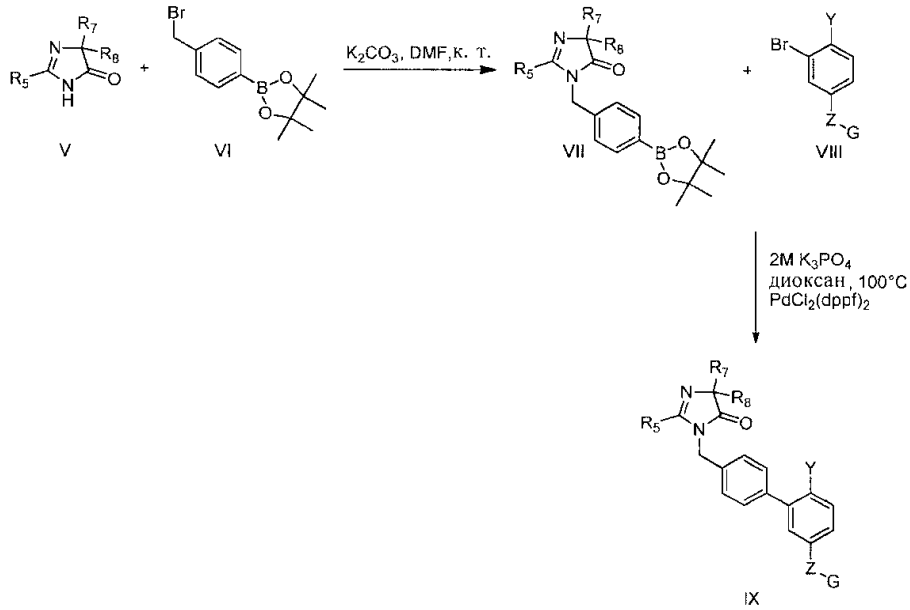
Используемые в настоящем описании аббревиатуры определены следующим образом: "1×" - один раз, "2×" - дважды, "3×" - трижды, "°C" - градусы Цельсия, "экв." -эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "н" - нормальность, "М" - молярный, "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "к. т." - комнатная температура, "RT" - время удерживания, "атм." - атмосфер, "фунт/кв. дюйм" - фунт на квадратный дюйм, "конц." - концентрат, "водн." - водный, "нас." или "насыщ." - насыщенный, "ММ" - молекулярная масса, "т. пл." - точка плавления, "МС" или "мас.спектр." - масс-спектрометрия, "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, "HR" - высокое разрешение, "HRMS" - масс-спектрометрия высокого разрешения, "LCMS" - жидкостная хроматография масс-спектрометрия, "HPLC" - жидкостная хроматография высокого давления, "RP HPLC" - HPLC с обращенной фазой, "TLC" или "tlc" - тонкослойная хроматография, "ЯМР" - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, "^{1}H" - протон, "δ" - дельта, "s" - синглет, "d" - дублет, "t" - триплет, "q" - квартет, "m" - мультиплет, "br" -широкий, "Гц" - Герц и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту настоящей области техники.

Синтез

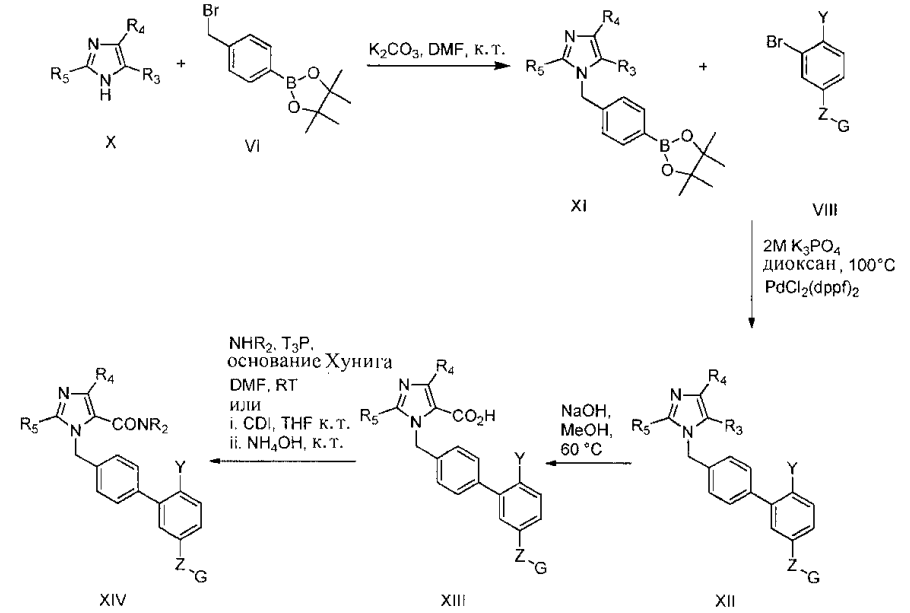
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, известными специалисту области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными из области органического синтеза, или при помощи их вариантов, как отмечено специалистами области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Реакции проводили в растворителе или в смеси растворителей, подходящих для реагентов и материалов, используемых и подходящих для осуществляемых превращений. Специалистам области органической химии будет понятно, что такие функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны соответствовать предлагаемым превращениям. Иногда будет требоваться оценка модификации порядка стадий синтеза или выбора одной конкретной схемы способа относительно другой для получения необходимого соединения по настоящему изобретению.

Соединения формулы (I) могут быть получены приводимыми в качестве примера способами, описанными в следующих схемах и демонстрационных примерах, а также релевантными процедурами, опубликованными в литературе, которые использовались специалистом в области техники. Приводимые в качестве примера реагенты и процедуры для таких реакций представлены далее и в демонстрационных примерах. Введение и снятие защитных групп в процессах, описанных ниже, может быть проведено процедурами, обычно известными в области техники (см., например, Wuts, P.G.M. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)). Общие способы органического синтеза и превращения функциональной группы представлены в: Trost, B.M. et al., eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), и в ссылках в настоящем описании.

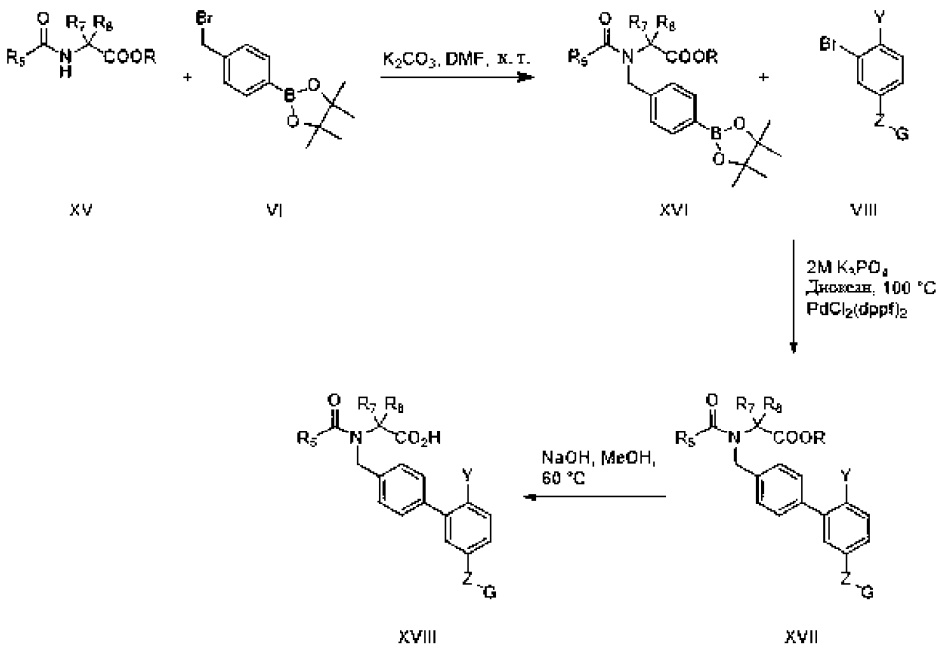
Имидазолоновые бифенильные соединения общей структуры IX могут быть получены согласно схеме синтеза, представленной ниже. Таким образом, функционализированный имидазолон алкилировали бензилбромидом VI с применением основания, такого как K_2CO_3, с образованием бороната общей структуры VII. Затем осуществляли взаимодействие бороната VII с фенилбромидом общей структуры VIII реакцией Сузуки с применением таких условий, как 2M K_3PO_4, диоксан, $PdCl_2(dppf)_2$ при 100°C, с образованием имидазолоновых бифенильных соединений общей структуры IX.



Имидазольные бифенильные соединения общей структуры XII, XIII и XIV могут быть получены следующими схемами. Таким образом, функционализированный имидазол алкилировали бензилбромидом VI с применением основания, такого как K_2CO_3, с образованием бороната общей структуры XI. Затем осуществляли взаимодействие бороната XI с фенилбромидом общей структуры VIII реакцией Сузуки с применением таких условий, как 2M K_3PO_4, диоксан, $PdCl_2(dppf)_2$ при 100°C, с образованием бифенильных соединений общей структуры XII. Если R_3 представляет собой сложный эфир, сложный эфир может быть гидролизован с применением NaOH в MeOH при 60°C с образованием свободной кислоты XIII. Свободная кислота XIII затем может быть превращена в амид с применением T3P, основания Хунига, NHR_2 в DMF с образованием вторичных и третичных амидов или CDI и NH_4OH с образованием первичного амида.



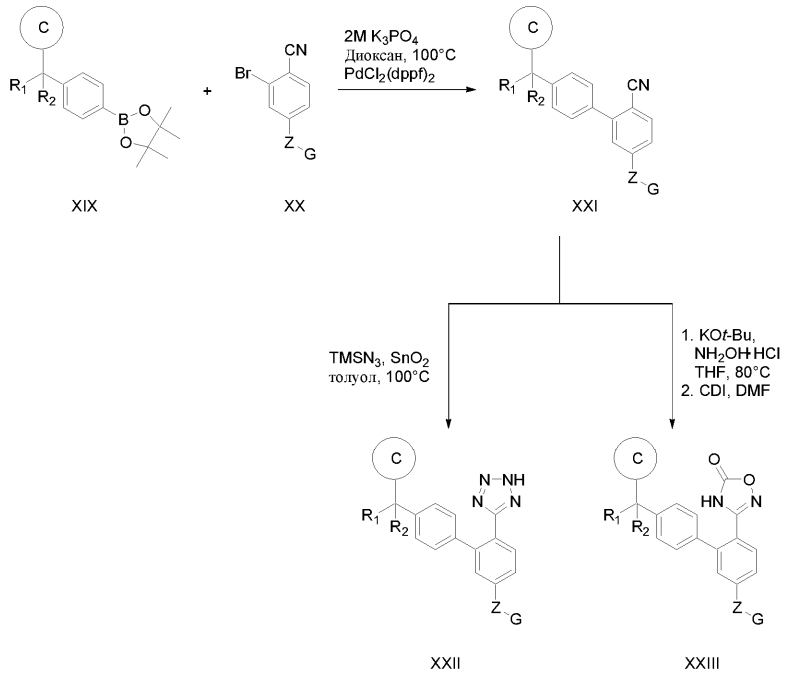
Бифенильная альфа-амидокарбоновая кислота общей структуры XVIII может быть получена следующей схемой. Таким образом, функционализированный альфа-амидосложный эфир общей структуры XV может быть алкилирован бензилбромидом VI с применением основания, такого как K_2CO_3, с образованием бороната общей структуры XVI. Затем могут осуществлять взаимодействие алкилированного альфа-амидосложного эфира XVI с фенилбромидом общей структуры VIII реакцией Сузуки с применением условий, таких как 2M K_3PO_4, диоксан, $PdCl_2(dppf)_2$ при 100°C, с образованием соединений общей структуры XVII. Сложный эфир может быть гидролизован с применением NaOH в MeOH при 60°C с образованием свободной кислоты общей структуры XVIII.



XV VI XVI VIII

XVIII XVII

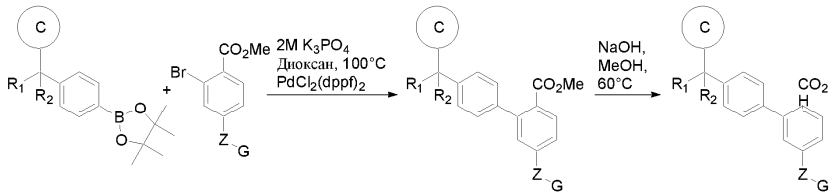
Бифенильные тетразолы общей структуры XXII и бифенильные оксадиазолоны общей структуры XXIII могут быть получены следующей схемой. Таким образом, могут осуществлять взаимодействие боронатов общей структуры XIX с бромфенилнитрилом общей структуры XX реакцией Сузуки с применением таких условий, как 2M K_3PO_4, диоксан, $PdCl_2(dppf)_2$ при 100°C, с образованием бифенилнитрила общей структуры XXI. Затем могут осуществлять взаимодействие бифенилнитрила с TMS-азидом, оксидом дибутилолова в толуоле при 100°C с образованием бифенилтетразола общей структуры XXII. Также могут осуществлять взаимодействие бифенилнитрила с KOt-Bu, гидроксиламин гидрохлоридом в THF, а затем с CDI с образованием бифенилоксадиазолона общей структуры XXIII.



XIX XX XXI

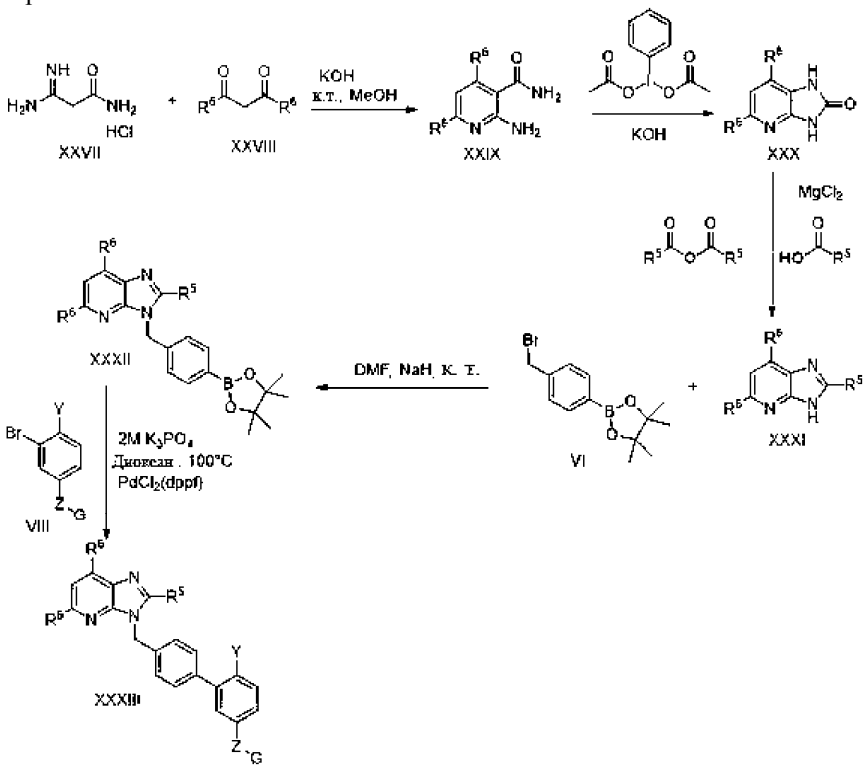
XXII XXIII

Бифенильные кислоты общей структуры XXVII могут быть получены согласно следующей схеме. Таким образом, могут осуществлять взаимодействие боронатов общей структуры XIX с бромфенильным сложным эфиром общей структуры XXIV реакцией Сузуки с применением таких условий, как 2M K_3PO_4, диоксан, $PdCl_2(dppf)_2$ при 100°C, с образованием бифенильного сложного эфира общей структуры XXV. Бифенильный сложный эфир затем может быть гидролизован при помощи NaOH в MeOH при 100°C с образованием бифенильной кислоты общей структуры XXVI.

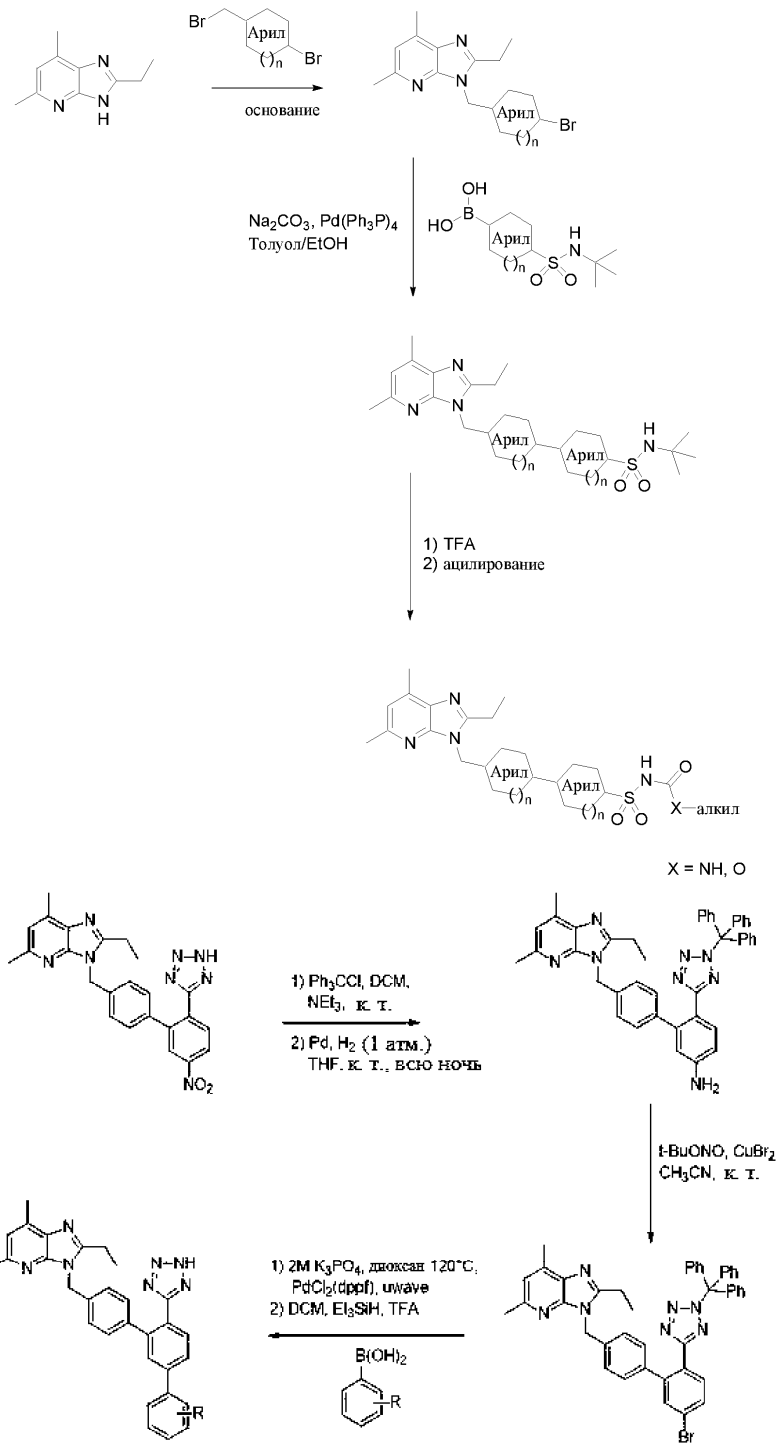


XIX XXIV XXV XXVI

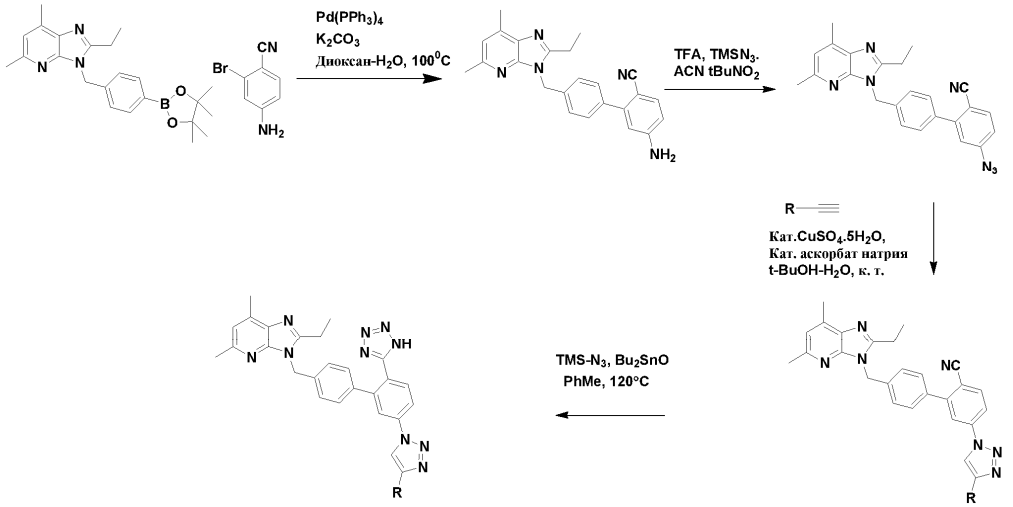
Имидазопиридины могут быть получены согласно схеме синтеза, показанной ниже. Таким образом, функционализированный амидин XXVII конденсировали с дикетоном XXVIII с получением требуемого пиридина XXIX. Это ядро затем подвергали окислительной циклизации с последующей конденсацией кислотным производным с получением имидазопиридина XXXI. Затем этот имидазопиридин алкилировали промежуточным соединением сложного эфира бороновой кислоты VI с получением сложного эфира бороновой кислоты XXXII. Последующей реакцией кросс-сочетания по Сузуки с замещенным ареном VIII получали биарил XXXIII.



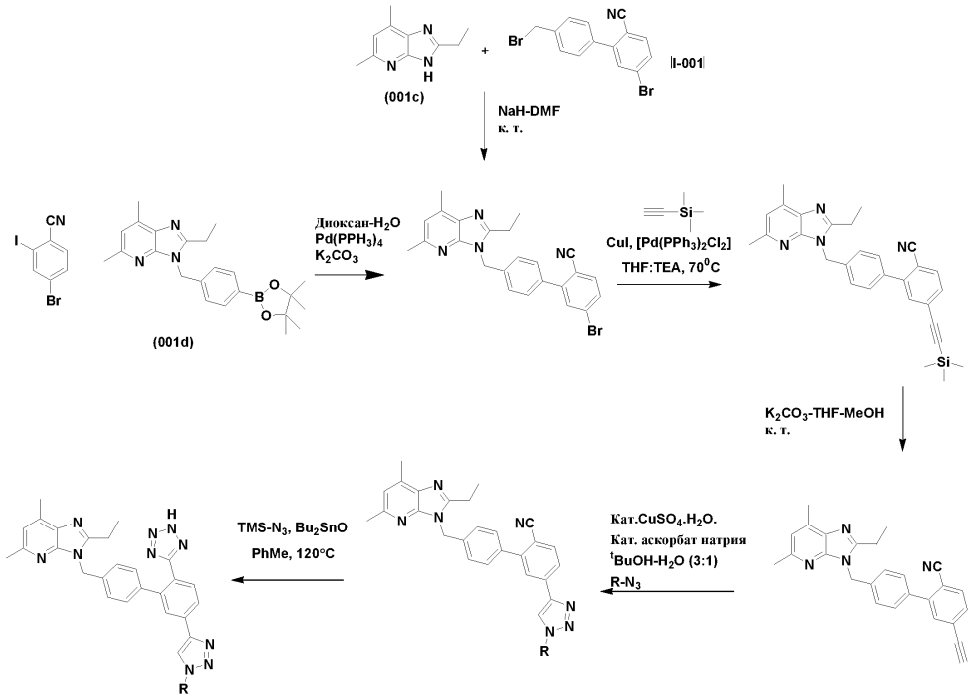
Общий путь синтеза для получения аналогов биарилкислотного имидазопиридина: ранее синтезированная верхняя часть имидазопиридина также может быть алкилирована арилбромидом, что предусматривает реакцию кросс-сочетания по Сузуки с различными замещенными бороновыми кислотами, содержащими защищенный трет-бутилсульфонамидный фрагмент. трет-Бутильная группа позже может быть удалена, чтобы позволить дополнительную функционализацию сульфонамида, тем самым обеспечивая представленные ниже примеры.



Соединения, в которых группа Z-G представляет собой N-соединенный 1,2,3-триазол, могут быть синтезированы с применением пути, показанным на схеме ниже:



Соединения, в которых Z-G группа является C-соединенным 1,2,3-триазолом, могут быть синтезированы с применением пути, показанным на схеме ниже:

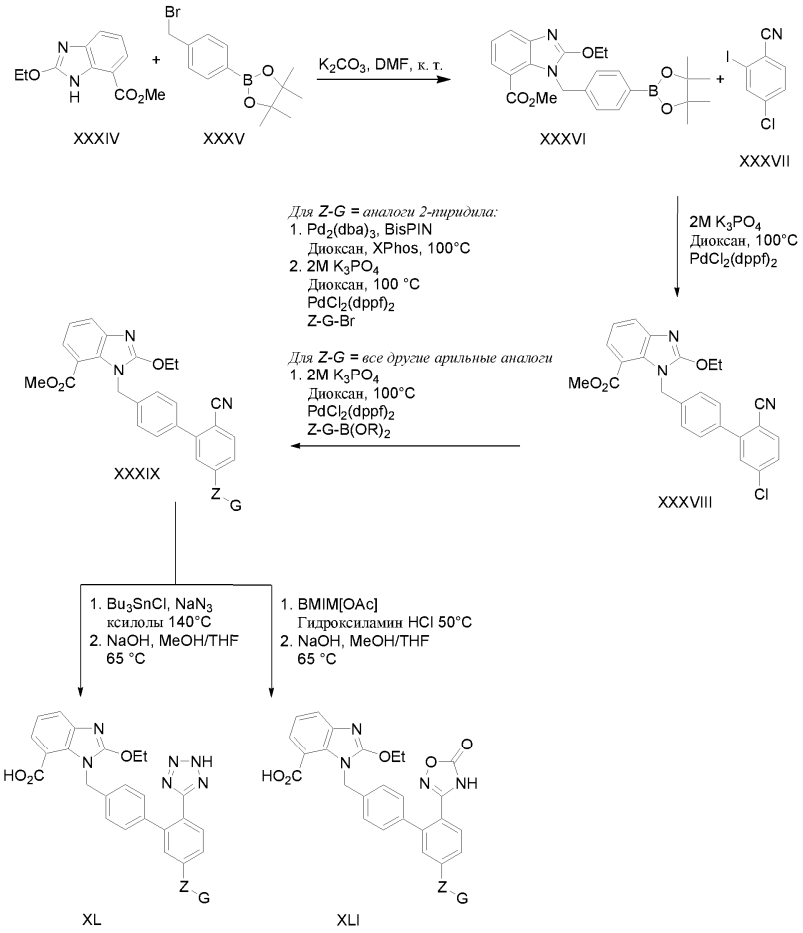


Бензимидазольные соединения общей структуры XL и XLI могут быть получены следующей схемой. Таким образом, бензимидазол XXXIV алкилировали бензилбромидом XXXV с применением основания, такого как K_2CO_3, с образованием бороната XXXVI. Затем осуществляли взаимодействие бороната XXXVI с йодбензонитрилом XXXVII реакцией Сузуки с применением таких условий, как 2M K_3PO_4, диоксан, $PdCl_2(dppf)_2$ при 100°C, с образованием бифенильного соединения XXXVIII.

Для аналогов, в которых Z-G представляет собой замещенную 2-пиридильную группу, осуществляли взаимодействие соединения XXXVIII с BisPIN $Pd_2(dba)_3$ и Xphos в диоксане при 100°C с образованием бороната, который затем реагировал с замещенным 2-пиридилбромидом Z-G-Br с применением таких условий, как $PdCl_2(dppf)_2$ и 2M K_3PO_4 в диоксане при 100°C, с образованием нитрила XXXIX.

Для аналогов, в которых Z-G не представляет собой замещенную 2-пиридильную групп, осуществляли взаимодействие соединения XXXVIII с боронатом или бороновой кислотой Z-G-$B(OR)_2$ с применением таких условий, как $PdCl_2(dppf)_2$ и 2M K_3PO_4 в диоксане при 100°C, с образованием нитрила XXXIX.

Затем могут осуществлять взаимодействие нитрила XXXIX с Bu_3SnCl, NaN_3 в ксилоле при 140°C, а затем с NaOH в MeOH/THF при 65°C с образованием соединений общей структуры XL. Альтернативно, могут осуществлять взаимодействие соединения XXXIX с BMIM[OAc], гидроксиламин HCl при 50°C, а затем с NaOH в MeOH/THF при 65°C с образованием соединений общей структуры XLI.



Примеры

Следующие соединения согласно настоящему изобретению получали, выделяли и характеризовали в соответствии с методиками, раскрытыми в настоящем документе. Они иллюстрируют частичный объем настоящего изобретения и не подразумеваются ограничивающими объем настоящего изобретения. В описании экспериментальных методик отношения растворов выражается отношением объемов, если иное не оговорено особо. Химические сдвиги ЯМР (δ) выражаются в милионных долях (м.д.). Продукты очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC и анализировали методами обращенно-фазовой аналитической LC-MS и HPLC в соответствии со следующими методиками:

Методика A1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN:H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN:H_2O с 10 мМ NH_4OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% B в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% B; скорость элюции: 1,0 мл/мин; детекция: MS и UV при 220 нм.

Методика A2: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,05% TFA; подвижная фаза B: ACN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% B в течение 1 мин, затем удерживание в течение 0,5 мин при 98% B; скорость элюции: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV при 220 нм.

Методика A3: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN:H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN:H_2O с 10 мМ NH_4OAc; температура: 50°C; градиент: 0% B до 100% B в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% B; скорость элюции: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).

Методика A4: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN:H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN:H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% B до 100% B в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% B; скорость элюции: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).

Методика A5: колонка: Phenomenex Luna C18 4,6×50 мм: подвижная фаза A: 10:90 MeOH:H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 90:10 MeOH:H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0% B до 100% B в течение 2 мин, затем удерживание в течение 1 мин при 100% B; скорость элюции: 4 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).

Методика B: колонка Zorbax XDB-C18, 4,6×30 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза A: 5/95/0,05 MeOH/H_2O/TFA; подвижная фаза B: 95/5/0,05 MeOH/H_2O/TFA, градиент: 100% A до 100% B в течение 2 мин, затем удерживание при 100% B в течение 2 мин, скорость элюции 3 мл/мин, определение поглощения при 220 и 254 нм.

Методика C: колонка: Kinet Пр. C18, 21,2×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: 5/95/0,05 MeOH/H_2O/TFA; подвижная фаза B: 95/5/0,05 MeOH/H_2O/TFA; градиент: 3 мин при 30% B, затем 30-100% B в течение 7 мин и удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин; время остановки 15 мин, определение поглощения при 220 и 254 нм.

Методика D: Kinet Пр. C18, 21×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: 5/95/0,1 MeOH/H_2O/HCO_2H; подвижная фаза B: 95/5/0,1 MeOH/H_2O/HCO_2H; градиент: 3 мин при 30% B, затем 30-100% B в течение 7 мин и удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин; время остановки 15 мин, определение поглощения при 220 и 254 нм.

Методика E: C18 Phenomenex Luna AXIA колонка 30×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: 10% MeOH- 90% H_2O-0,1% TFA; подвижная фаза B: 90% MeOH- 10% H_2O-0,1% TFA; градиент: 20-100% B в течение 10 мин; затем 100% B в течение 2 мин при скорости элюции 40 мл/мин; время остановки 12 мин, определение поглощения при 220 и 254 нм.

Методика F: колонка: Kinet Пр. C18, 21,2×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: 5/95/0,05 MeOH/H_2O/TFA или 5/95/0,1 MeOH/H_2O/HCO_2H; подвижная фаза B: 95/5/0,05 MeOH/H_2O/TFA или 95/5/0,1 MeOH/H_2O/HCO_2H; градиент: 0,5 мин при 50% B, затем 50-100% B в течение 8 мин и удерживание в течение 2,5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин; время остановки 11 мин, определение поглощения при 220 и 254 нм.

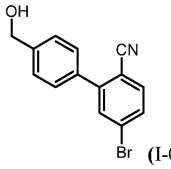
Методика G: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин., определение поглощения при 220 и 254 нм.

Методика H: колонка Kinet Пр. C18, 3,0×30 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза A: 5/95/0,1 MeOH/H_2O/AcOH; подвижная фаза B: 95/5/0,1 MeOH/H_2O/AcOH; градиент: 100% A до 100% B в течение 0,5 мин, затем удерживание при 100% B в течение 1,5 мин; скорость элюции: 1,5 мл/мин; время остановки 2 мин, определение поглощения при 220 и 254 нм.

Методика I: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 11-51% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин.

Методика J: колонка: Kinet Пр.-C18, 3,0×30 мм, частицы размером 2,6 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeOH:H_2O с 0,1% AcOH; подвижная фаза B: 95:5 MeOH:H_2O с 0,1% AcOH; градиент: 0-100% B в течение 2 мин, скорость элюции 1,5 мл/мин; длина волны детекции=220 и 254 нм.

Общее промежуточное соединение I-001: 5-бром-4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(I-001)

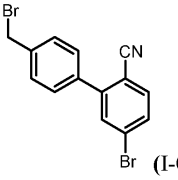
К раствору (4-(гидроксиметил)фенил)бороновой кислоты (400 мг, 2,6 ммоль) 4-бром-2-йодбензонитрила (800 мг, 2,6 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (66 мг, 0,057 ммоль) в THF/MeOH (3:1, 12 мл) добавляли 1,5 н Na_2CO_3 (2,6 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали, помещали в микроволновый реактор и нагревали при 120°C в течение 60 мин. LC-MS свидетельствовали о завершении реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc/H_2O. Органический слой собирали, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (2-60% EtOAc в гексане в течение 18 мин с использованием 40 г силикагелевого картриджа). Желаемые фракции объединяли и концентрировали с получением I-001 (446 мг, 1,5 ммоль, 60% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 4H), 4,81 (d, J=5,5 Гц, 2H), 1,80 (br t, J=5,8 Гц, 1H).

^{13}C NMR (126 МГц, MeOH-d_4) δ 148,4, 144,1, 137,1, 136,2, 134,5, 132,3, 130,0, 129,3, 128,5, 119,3, 65,1.

LC-MS: Waters Aquity BEH C18 2,1×50 мм, 1,7m; A: 90% H_2O + 0,05% TFA; B: 90% ACN + 0,05% TFA; длина волны 220 нм; скорость элюции 0,8 мл/мин; время элюции по градиенту 1,0 мин; 2-98% B. Вр. удерж. = 0,86 мин, MS (ESI) m/z: 270,0 и 272,0 $(M-18)^+$.

Общее промежуточное соединение I-002: 5-бром-4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



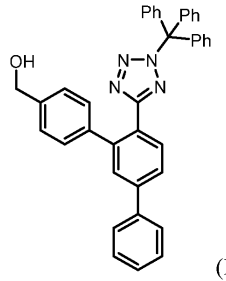
(I-002)

К суспензии I-001 (522 мг, 1,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C добавляли PBr_3 (0,19 мл, 2,0 ммоль)

в CH_2Cl_2 (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 и вливали в перемешиваемый ледяной насыщ. раствор $NaHCO_3$. Органический слой собирали, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением I-002 (574 мг, 1,6 ммоль, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

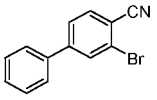
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (dd, J=1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,53 (s, 4H), 4,54 (s, 2H).

Общее промежуточное соединение I-003: (6'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1'-терфенил]-4-ил)метанол



(I-003)

Промежуточное соединение I-003A: 3-бром-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

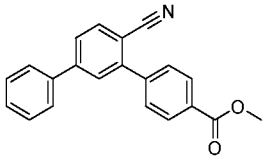


(I-003A)

К раствору 3-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (22 г, 113 ммоль) в ACN (250 мл) по каплям добавляли бромид меди(II) (0,253 г, 1,133 ммоль), CSA (31,6 г, 136 ммоль), бромид тетрабутиламмония (73,0 г, 227 ммоль) и трет-бутилнитрит (17,96 мл, 136 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc (100 мл) и фильтрат концентрировали. К неочищенному остатку добавляли H_2O (500 мл) с последующим экстрагированием EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (400 мл), насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле и элюировали 30% EtOAc в петролейном эфире. Желаемые фракции концентрировали с получением желаемого продукта I-003A (20,5 г, 74,7 ммоль, 65,9% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) 8,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,027 (d, J=8 Гц, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H).

Промежуточное соединение I-003B: метил-6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-карбоксилат

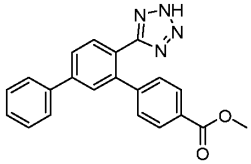


(I-003B)

В оснащенной мешалкой колбе раствор I-003A (19 г, 73,6 ммоль), (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (15,90 г, 88 ммоль) и трехосновного фосфата калия (73,6 мл, 147 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (5,17 г, 7,36 ммоль) и смесь вновь барботировали N_2 в течение 5 мин. Смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. фильтровали через слой целита, промывали EtOAc (100 мл) и концентрировали с получением неочищенного остатка, к которому добавляли H_2O (500 мл), перемешивали в течение 15 мин, фильтровали и сушили получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с MTBE (100 мл) и полученное твердое вещество перемешивали в течение 15 мин, фильтровали и сушили получением продукта, который был черноватым по цвету. Продукт растворяли в THF и обрабатывали древесным углем при 60°C, фильтровали и концентрировали с получением желаемого I-003B (18 г, 57,4 ммоль, 78% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) 8,27-8,15 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 4H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,58-7,43 (m, 3H), 3,99 (s, 3H).

Промежуточное соединение I-003C: метил-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-карбоксилат



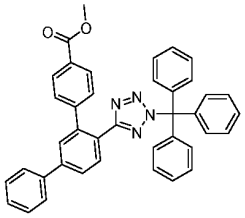
(I-003C)

Раствор I-003B (7,5 г, 23,93 ммоль), TMS-N_3 (15,88 мл, 120 ммоль) и оксида дибутилолова (5,96 г, 23,93 ммоль) в толуоле (175 мл) нагревали в герметично закупоренной пробирке при 100°C в течение

ночи. К реакционной смеси сначала добавляли метанол (20 мл) и полученный раствор разбавляли EtOAc. К этой органической фазе добавляли нитрат церия-аммония (75 г, растворенные в 1 л H_2O) по каплям и с перемешиванием до прекращения газообразования (выделения газообразного N_2). К смеси добавляли насыщ. раствор NH_4Cl (250 мл) и затем его экстрагировали добавлением EtOAc (150 мл×3). Объединенные органические слои промывали H_2O (500 мл), насыщенным солевым раствором (400 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с MTBE (150 мл) и полученное твердое вещество перемешивали в течение 30 мин, фильтровали, промывали MTBE (50 мл) и сушили получением I-003C (7,25 г, 18,43 ммоль, 77% выход) в качестве продукта.

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,01 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,45 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H); LC-MS: Методика A2, Rt = 0,89 мин, MS (ESI) m/z: 357,10 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение I-003D: метил-6'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-карбоксилат



(I-003D)

К раствору I-003C (14,5 г, 40,7 ммоль) и TEA (11,34 мл, 81 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли тритил-Cl (17,01 г, 61,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси добавляли H_2O (300 мл) и экстрагировали добавлением DCM (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (300 мл), насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с MeOH (300 мл) и полученное твердое вещество перемешивали в течение 30 мин, фильтровали, промывали MeOH (100 мл) и сушили получением I-003D (22 г, 34,5 ммоль, 85% выход) в качестве продукта.

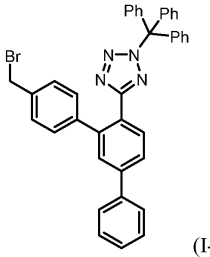
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,76 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,63 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,38-7,16 (m, 11H), 6,93 (d, J=7,7 Гц, 7H), 3,96 (s, 3H).

Общее промежуточное соединение I-003.

I-003D (1 г, 1,670 ммоль) растворяли в THF (20 мл). Метанол (0,135 мл, 3,34 ммоль) добавляли при 0°C с последующим добавлением 2M боргидрида лития в THF (1,670 мл, 3,34 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40°C в течение ночи. Реакцию гасили ~10 мл H_2O при 0°C и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×) и объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 80 г силикагелевом картридже на ISCO, который элюировали в течение 30 мин по градиенту 0-100% EtOAc в гексане. Желаемую фракцию выпаривали с получением общего промежуточного соединения I-003 (0,736 г, 1,290 ммоль, 77% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,64 (d, J=6,2 Гц, 3H), 7,46 (s, 2H), 7,40-7,24 (m, 10H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 6,94-6,81 (m, 6H), 4,59 (d, J=5,9 Гц, 2H).

Общее промежуточное соединение I-004: 5-(4"-(бромметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-2-тритил-2H-тетразол



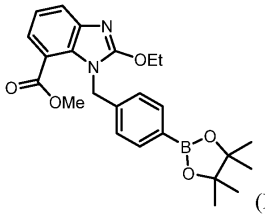
(I-004)

К ледяной смеси (6'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метанола (промежуточное соединение I-003, 0,750 г, 1,31 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли трифенилфосфин (0,479 г, 1,45 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (0,169 г, 1,58 ммоль). К этой смеси одной порцией добавляли тетрабромид углерода (0,470 г, 1,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Летучие вещества затем выпаривали при поддержании температуры реактора 0°C. Маслянистый остаток растворяли в DCM (5 мл), добавляли минимальный объем гексана и полученную слегка мутную Смесь наносили на 40-граммовую колонку с силикагелем типа ISCO. Флэш-хроматография (градиент 0-30% EtOAc/гексан) за-

тем позволяла получить указанное в заголовке соединение (0,760 г, 1,20 ммоль, 91% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 8,08 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 4H), 7,23-7,31 (m, 6H), 7,11-7,18 (m, 4H), 6,88-6,95 (m, 6H), 4,40 (s, 2H).

Общее промежуточное соединение I-005: метил-2-этокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



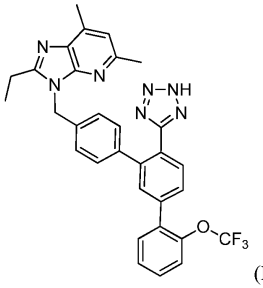
(I-005)

К раствору метил-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (1,00 г, 4,54 ммоль) в 2-пропаноле (15 мл) добавляли карбонат калия (1,26 г, 9,08 ммоль) и эту Смесь перемешивали при 30°C в течение 5 мин. К этой смеси добавляли 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,44 г, 4,77 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (0,084 г, 0,227 ммоль) и температуру повышали до-45°C. После перемешивания в течение 2,5 ч добавляли другую порцию 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,250 г, 0,842 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc (200 мл) и добавляли H_2O (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и вкалывали в предварительно уравновешенную гексаном 40-граммовую колонку с силикагелем типа ISCO и указанное в заголовке соединение очищали методом элюции по градиенту 0-60% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. (1,44 г, 3,31 ммоль, 72% выход).

LC-MS (методика H): 1,42 мин, $[M+H]^+$=437,2;

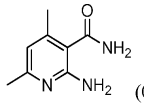
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,73 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H) 7,67 (m, J=8,2 Гц, 2H) 7,53 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H) 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H) 6,96 (m, J=8,2 Гц, 2H) 5,63 (s, 2H) 4,65 (q, J=7,0 Гц, 2H) 3,72 (s, 3H) 1,46 (t, J=7,0 Гц, 3H) 1,31 (s, 12 H).

Пример 001: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-2"-(трифторметокси)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр. 001)

Промежуточное соединение 001a: 2-амино-4,6-диметилникотинамид

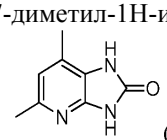


(001a)

Указанное в заголовке соединение получали из 3-амино-3-иминопропанамидгидрохлорида (1,376 г, 10 ммоль) и пентан-2,4-диона (1,073 мл, 10,50 ммоль) в соответствии с методикой, описанной в J. Med. Chem. 2007, 50, 828. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO (DCM/MeOH, 0-20%) с получением 001a (1,54 г, 9,32 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): 0,32 мин, $[M+H]^+$=166,0;

^{1}H NMR (400 МГц, MeOD) δ м.д. 6,43 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Промежуточное соединение 001b: 5,7-диметил-1H-имидазо[4,5-6]пиридин-2(3H)-он



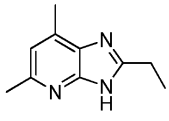
(001b)

Раствор 2-амино-4,6-диметилникотинамида (001a, 0,470 г, 2,85 ммоль) в MeOH (14,2 мл) обрабатывали гидроксидом калия (0,559 г, 9,96 ммоль) и йодбензолдиацетатом (1,375 г, 4,27 ммоль), как описано в J. Med. Chem. 2011, 54, 4219. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO (DCM/MeOH, 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (0,235 г, 1,440 ммоль, 50,6% выход).

LC-MS (методика A2): 0,42 мин, $[M+H]^+$=164,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11,03 (br s, 1H), 10,76 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Промежуточное соединение 001c: 2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



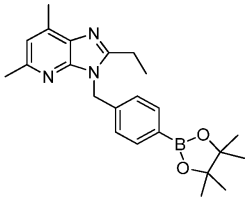
(001c)

Промежуточное соединение 001b (0,224 г, 1,373 ммоль) обрабатывали пропионовой кислотой (1,95 мл, 26,1 ммоль), пропионовым ангидридом (1,94 мл, 15,10 ммоль) и хлоридом магния (0,196 г, 2,059 ммоль), как описано в J. Med. Chem. 2007, 50, 828. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO (DCM/MeOH, 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0,220 г, 1,130 ммоль, 82% выход).

LC-MS (методика A2): 0,42 мин, $[M+H]^+$=176,7;

^{1}H NMR (400 МГц, MeOD) δ м.д. 7,05 (s, 1H), 2,98 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (s, 6H), 1,43 (t, J=7,7 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 001d: 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

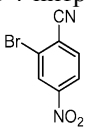


(001d)

К раствору промежуточного соединения 001c (1,2 г, 6,85 ммоль) в DMF (41,5 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (0,498 г, 12,45 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,849 г, 6,23 ммоль) в DMF (20,75 мл) и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч до гашения насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью ISCO (гексан/EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 3,45 ммоль, 55,4% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (методика A2): 0,81 мин, $[M+H]^+$=392,4;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,71 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,08 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,74 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,31 (s, 12H), 1,27 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 001e: 2-бром-4-нитробензонитрил

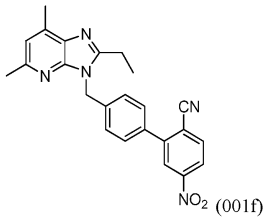


(001e)

Раствор 4-нитробензонитрила (1,0 г, 6,75 ммоль) в DCE (27,0 мл) обрабатывали NBS (1,322 г, 7,43 ммоль), CSA (0,784 г, 3,38 ммоль) и диацетоксипалладием (0,152 г, 0,675 ммоль) в соответствии с методикой, описанной в JOC, 2013, 78, 2786. Через 16 ч при 70°C анализ LC-MS свидетельствовал лишь о 60% конверсии. Другую порцию диацетоксипалладия (0,152 г, 0,675 ммоль) добавляли вместе с NBS (0,5 экв., 0,600 г) и реакционную смесь повторно нагревали при 70°C в течение 7,5 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM, промывали 1,5 М водным K_2HPO_4 с последующим промыванием насыщенным водным NH_4Cl. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ISCO (гексаны/EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 001e (1,01 г, 4,45 ммоль, 65,9% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): 0,82 мин, [M+H]. Ионы не определены;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,56 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 001f: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

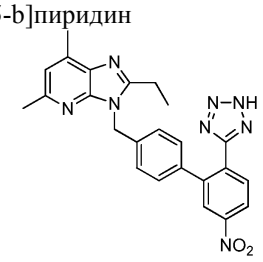


(001f)

Смесь промежуточного соединения 001d (0,670 г, 1,712 ммоль) и промежуточного соединения 001e (0,466 г, 2,055 ммоль) в диоксане (11,4 мл) обрабатывали K_3PO_4 (2M вод., 2,14 мл, 4,28 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (0,125 г, 0,171 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 001f, 0,540 г, 1,312 ммоль, 77% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A2): 0,79 мин, $[M+H]^+$=412,2;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,33 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 001g: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-нитро-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



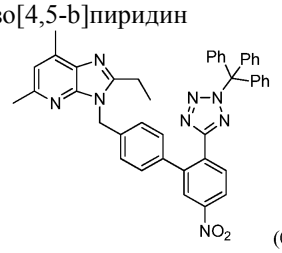
(001g)

К раствору промежуточного соединения 001f (0,250 г, 0,608 ммоль) в толуоле (6,1 мл) добавляли оксид дибутилолова (0,151 г, 0,608 ммоль) и TMS-N_3 (0,403 мл, 3,04 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 110°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь разбавляли MeOH и EtOAc и гасили добавлением порциями 10% водного раствора CAN (16,700 г, 3,05 ммоль) до прекращения газообразования. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем делили между насыщенным водным NH_4Cl и EtOAc. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желтой пены, которую очищали с помощью ISCO (DCM/MeOH, 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой пены (0,250 г, 0,550 ммоль, 91% выход).

LC-MS (методика A2): 0,71 мин, $[M+H]^+$=455,3;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,37-8,19 (m, 2H), 8,08 (br. s., 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,77 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,05 (t, J=7,4 Гц, 3H).

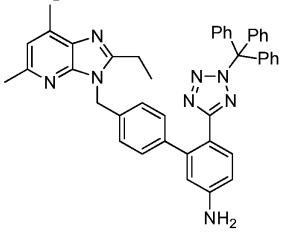
Промежуточное соединение 001h: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-нитро-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(001h)

К раствору промежуточного соединения 001g (1,6 г, 3,52 ммоль) в DCM (17,6 мл) при к.т. добавляли триэтиламин (0,638 мл, 4,58 ммоль) с последующим добавлением тритилхлорида (1,030 г, 3,70 ммоль). Через 20 мин реакционную смесь гасили добавлением нескольких капель MeOH, разбавляли DCM и промывали 1 M водным K_2HPO_4. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Предполагали количественный выход и продукт переносили на следующую стадию восстановления без дальнейшей очистки. LC-MS (методика A2): 1,06 мин, $[M+H]^+$=697,1.

Промежуточное соединение 001i: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



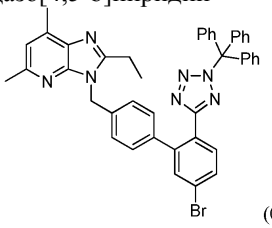
(001i)

Промежуточное соединение 001h (2,15 г, 3,09 ммоль) разбавляли в THF (61,7 мл) и обрабатывали Pd-C (Degussa) (0,328 г, 0,309 ммоль). Полученную суспензию барботировали H_2 (3x объем колбы, приблизительно 1,5 л) и оставляли перемешиваться при поддержании с помощью баллона атмосферы H_2 в

течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный остаток использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика A2): 0,98 мин, $[M+H]^+$=667,1;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,25-7,17 (m, 6H), 7,03 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,90 (dd, J=7,4, 1,7 Гц, 5H), 6,83 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,72 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,58 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,70-2,63 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 3H).

Промежуточное соединение 001j: 3-((5'-бром-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(001j)

К суспензии промежуточного соединения 001i (1,15 г, 1,725 ммоль) в ACN (17,3 мл) добавляли бромид меди (II) (0,501 г, 2,242 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилнитрита (0,456 мл, 3,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин, затем разбавляли EtOAc (100 мл). Органическую фазу затем промывали 1 М водным HCl быстро с последующим добавлением 1 М водного K_2HPO_4 для повторного защелачивания органической фазы. Органическую фазу затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ISCO (гексаны/EtOAc, 0-100%). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде вязкого бледно-желтого масла (промежуточное соединение 001j, 0,560 г, 0,766 ммоль, 44,4% выход в трехстадийной последовательности).

LC-MS (методика A2): 1,10 мин, $[M+H]^+$=732,3;

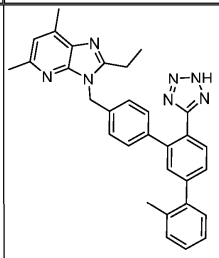
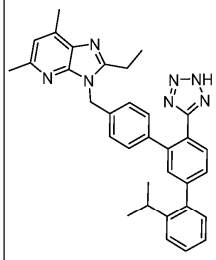
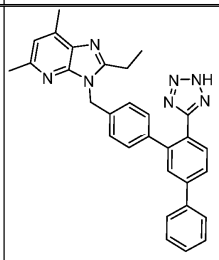
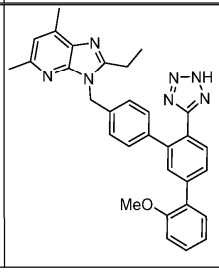
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,81 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 5H), 7,02 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,96-6,82 (m, 9H), 5,35 (s, 2H), 2,71-2,61 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,6 Гц, 3H).

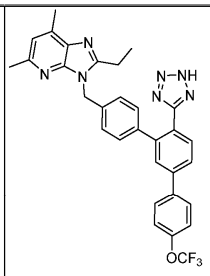
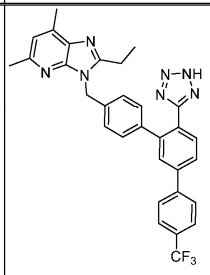
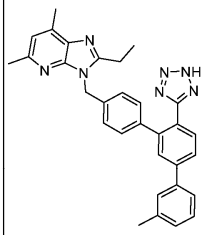
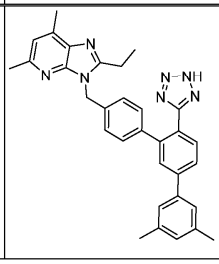
Пример 001: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-2"-(трифторметокси)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

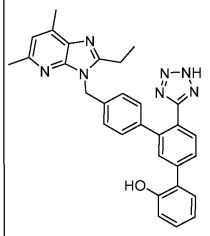
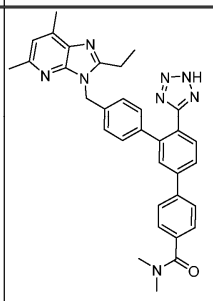
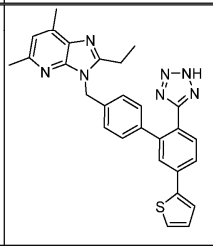
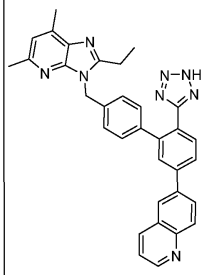
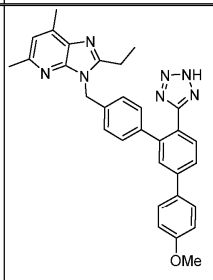
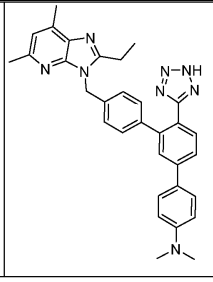
К раствору промежуточного соединения 001j (0,020 г, 0,027 ммоль) и (2-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты (0,028 г, 0,137 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 2М водный K_3PO_4 (0,068 мл, 0,137 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (0,002 г, 2,74 мкмоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 120°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита/$MgSO_4$. Фильтрат концентрировали до коричневого остатка, который растворяли в DCM (2 мл) и обрабатывали триэтилсиланом (0,022 мл, 0,137 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,105 мл, 1,369 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь затем концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 0,0065 г (0,011 ммоль, 40% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 001. LC-MS (методика A2): 0,86 мин, $[M+H]^+$=570,1;

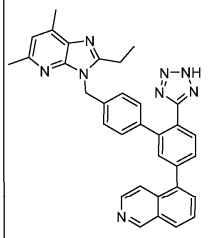
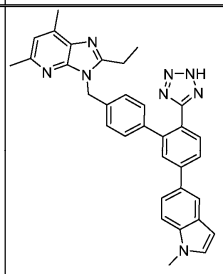
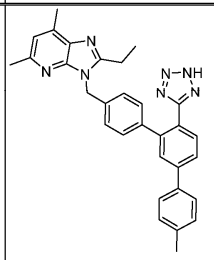
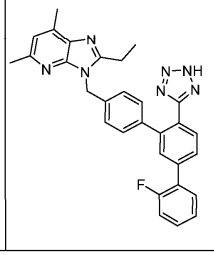
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,76-7,52 (m, 5H), 7,51 (br s, 2H), 7,13-6,99 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,75 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,50-2,47 (m, 6H), 1,19 (t, J=7,4 Гц, 3H).

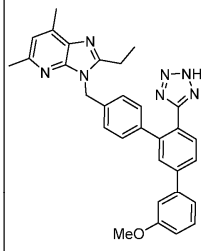
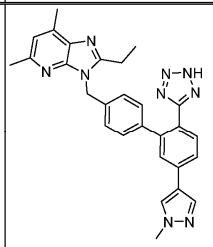
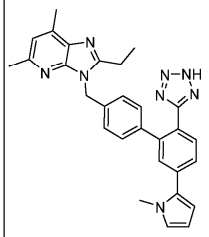
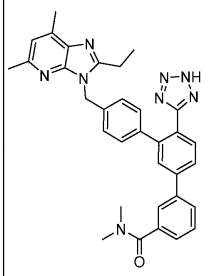
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 001j, как описано выше для синтеза соединения согласно примеру 001. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1 или методика A2.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
002		499,61	500,10; 0,83 мин (Методика А2)	7,70 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 4H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,79 - 2,71 (m, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
003		527,66	528,30; 0,90 мин (Методика А2)	7,72 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,02 (dt, *J* = 13,4, 6,8 Гц, 1H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,54 (d, *J* = 2,7 Гц, 6H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H)
004		485,58	486,10; 0,81 мин (Методика А2)	7,83 - 7,74 (m, 3H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,77 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H)
005		515,61	516,10; 0,81 мин (Методика А2)	

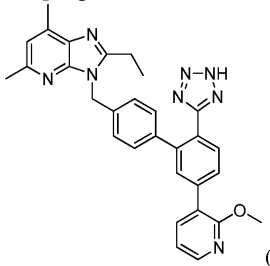
006		569,58	570,20; 0,88 мин (Методика A2)	7,90 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,10 (br s, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,50 (d, *J* = 2,9 Гц, 6H), 1,20 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
007		553,58	554,20; 0,88 мин (Методика A2)	8,02 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,91 - 7,72 (m, 5H), 7,21 - 7,01 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,78 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,51 (br. s., 6H), 1,23 (d, *J* = 3,1 Гц, 3H)
008		499,61	500,10; 1,800 мин (Методика A1)	7,79 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,78 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,27 - 1,19 (m, 3H)
009		513,64	514,30; 1,970 мин (Методика A1)	7,79 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,77 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,33 (s, 6H), 1,25 - 1,21 (m, 5H)

010		501,58	502,30; 1,500 мин (Методика A1)	7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,88 (q, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,54 - 2,52 (m, 6H), 1,23 - 1,20 (m, 3H)
011		556,66	557,00; 1,380 мин (Методика A1)	7,90 - 7,82 (m, 3H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,00 (br s, 3H), 2,95 (br s, 3H), 2,77 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,26 - 1,19 (m, 3H)
012		491,61	492,40; 1,600 мин (Методика A1)	7,79 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (br s, 3H), 7,62 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,26 - 1,19 (m, 3H)
013		536,63	537,20; 1,140 мин (Методика A1)	8,97 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,55 - 8,48 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 4,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,02 (m, 5H), 5,56 (s, 2H), 2,90 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,51 (br. s., 6H), 1,25 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
014		515,61	516,30; 1,640 мин (Методика A1)	7,82 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,71 (br s, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 7,07 - 6,97 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,81 (q, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (br. s., 3H), 1,24 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H)
015		528,65	529,20; 1,700 мин (Методика A1)	7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,78 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H)

016		536,63	536,90; 1,470 мин (Методика A1)	9,40 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Гц, 3H), 7,59 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,15 (br s, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,77 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
017		538,64	539,00; 1,650 мин (Методика A1)	
018		499,61	500,30; 1,750 мин (Методика A1)	
019		503,57	504,10; 0,81 мин (Методика A2)	7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)

020		515,61	516,10; 0,81 мин (Методика А2)	7,79 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,78 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
021		489,57	490,10; 0,66 мин (Методика А2)	8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,78 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,25 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
022		488,59	489,10; 0,77 мин (Методика А2)	7,95 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,37 (br s, 1H), 6,11 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,85 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,53 (s, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H)
023		556,66	557,1; 0,72 мин (Методика А2)	7,82 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,00 (br. s., 3H), 2,93 (br. s., 3H), 2,79 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)

Пример 024: 2-этил-3-((5'-(2-метоксипиридин-3-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

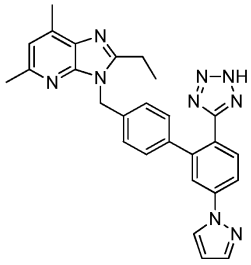


(Пр. 024)

Раствор промежуточного соединения 001j (0,030 г, 0,041 ммоль) и 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,029 г, 0,123 ммоль) в диоксане (3 мл) обрабатывали 2M водным K_3PO_4 (0,103 мл, 0,205 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (0,003 г, 4,11 мкмоль), и проводили реакцию, как описано в Пр. 001. Неочищенный остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-55% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением (0,0099 г, 0,019 ммоль, 47%) указанного в заголовке соединения согласно примеру 024. LC-MS (методика А2): 0,77 мин, $[M+H]^+$=517,1;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,20 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 7,02 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,77 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,23 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 025: 3-((5'-(1H-пиразол-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



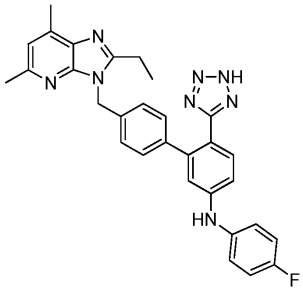
(Пр. 025)

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 001j (0,030 г, 0,041 ммоль), \H-пиразол (0,0084 г, 0,123 ммоль), йодид меди(I) (0,0039 г, 0,021 ммоль), карбонат калия (0,028 г, 0,205 ммоль) и L-пролин (0,0047 г, 0,041 ммоль), добавляли DMSO (0,821 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч и при 150°C в течение еще 24 ч. Реакционной смеси позволяли охладиться до к.т. и фильтровали через микрофильтр. Остаток промывали DMSO и фильтрат очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-50% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (пример 025, 0,0051 г, 0,011 ммоль, 27%).

LC-MS (методика A2): 0,69 мин, $[M+H]^+$=476,1;

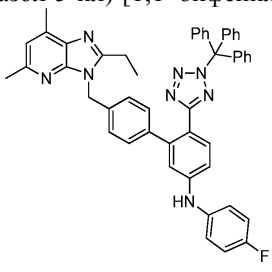
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,58 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,01 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,79 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,91 (s, 6H), 1,25 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 026: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N-(4-фторфенил)-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



(Пр. 026)

Промежуточное соединение 026a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N-(4-фторфенил)-6-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



(026a)

К раствору промежуточного соединения 001i (0,040 г, 0,060 ммоль) в DCE (2 мл), содержащему 4A молекулярные сита (предварительно нагретому при 110°C в вакууме за 1 ч до использования), добавляли триэтиламин (0,017 мл, 0,120 ммоль), пиридин (0,0097 мл, 0,120 ммоль) и (4-фторфенил)бороновую кислоту (0,025 г, 0,180 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли ацетат (II) меди (0,011 мг, 0,060 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали на воздухе и оставляли перемешиваться при к.т. в течение ночи. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через целит, промывали DCM и концентрировали с получением зеленого остатка (промежуточное соединение 026a), который использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика A2): 1,07 мин, $[M+H]^+$=761,5.

Пример 026: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N-(4-фторфенил)-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин.

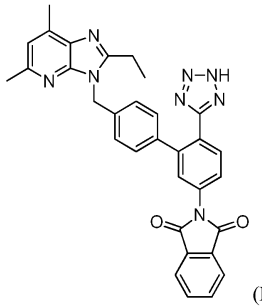
Раствор промежуточного соединения 026a (0,040 г, 0,053 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывали триэтилсиланом (0,084 мл, 0,526 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,203 мл, 2,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем концентрировали досуха. Остаток переносили в DMF, смесь нейтрализовывали добавлением нескольких капель триэтиламина, фильтровали и

очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин). Дальнейшая очистка методом препаративной LC-MS позволяла получить итоговый образец (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% TFA; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (пример 026, 0,0021 г, 0,004 ммоль, 8%).

LC-MS (методика A2): 0,78 мин, $[M+H]^+$=519,1;

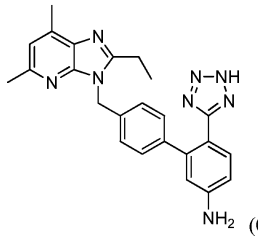
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,23-7,00 (m, 9H), 6,95 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,51 (br s, 6H), 1,21 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 027: 2-(4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



(Пр. 027)

Промежуточное соединение 027a 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



(027a)

К раствору промежуточного соединения 001g (0,270 г, 0,594 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли порошкообразный цинк (0,777 г, 11,88 ммоль) с последующим добавлением хлорида аммония (0,953 г, 17,82 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником при 70°C в течение ночи. Затем реакционную смесь частично концентрировали в условиях пониженного давления и остаток делили между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным NH_4Cl (30 мл). Соответствующую Смесь энергично перемешивали в течение 2 ч и фильтровали. Фильтрат далее разбавляли EtOAc и водную фазу отделяли и повторно экстрагировали добавлением EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 027a, 0,148 г, 0,349 ммоль, 59%).

LC-MS (методика A2): 0,59 мин, $[M+H]^+$=425,3;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,26 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,03-6,92 (m, 5H), 6,66 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,74 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,18 (t, J=7,5 Гц, 3H).

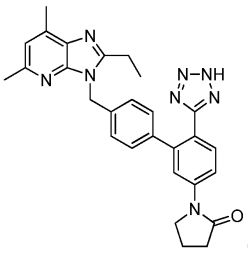
Пример 027: 2-(4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)изоиндолин-1,3-дион.

Раствор промежуточного соединения 027a (0,010 г, 0,024 ммоль) в AcOH (0,5 мл) обрабатывали фталевым ангидридом (0,035 г, 0,236 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% TFA; градиент: 15-55% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (пример 027, 0,0081 г, 0,015 ммоль, 62%).

LC-MS (методика A2): 0,74 мин, $[M+H]^+$=555,4;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,98 (br. s., 2H), 7,94 (br s, 2H), 7,82 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 5H), 5,55 (s, 2H), 2,90 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,54 (br s, 6H), 1,21 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 028: 1-(4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пирролидин-2-он



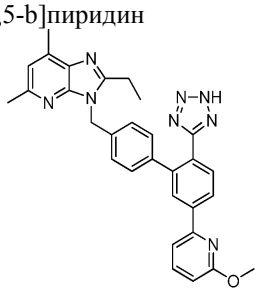
(Пр. 028)

Суспензию промежуточного соединения 027a (0,009 г, 0,021 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали 4-хлорбутаноилхлоридом (7,13 мкл, 0,064 ммоль) и NaH (0,0025 г, 0,064 ммоль). Соответствующую реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение ночи. Реакцию гасили добавлением нескольких капель H_2O, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-50% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин). Вещество далее очищали путем второй препаративной LC-MS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-50% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (пример 028, 0,008 г, 0,020 ммоль, 95%).

LC-MS (методика A2): 0,66 мин, $[M+H]^+$=493,3;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,95 (d, J=9,2 Гц, 3H), 5,42 (s, 2H), 3,88 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,79 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,52-2,48 (m, 8H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 029: 2-этил-3-((5'-(6-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



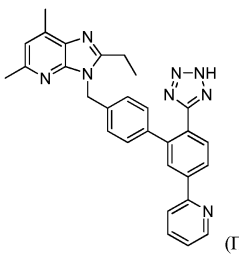
(Пр. 029)

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 001j (0,030 г, 0,041 ммоль), $Pd(Ph_3P)_4$ (4,74 мг, 4,11 мкмоль) и 2-метокси-6-(трибутилстаннил)пиридин (0,033 г, 0,082 ммоль), добавляли толуол (1 мл). Смесь продували N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Неочищенный остаток переносили в DCM (1 мл) и обрабатывали триэтилсиланом (0,033 мл, 0,205 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,127 мл, 1,642 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин перед концентрированием, переносили в DMF и очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-57% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения (пример 029, 0,008 г, 0,015 ммоль, 36%).

LC-MS (методика A2): 0,83 мин, $[M+H]^+$=517,0;

^{1}H NMR (600 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,13 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,78 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,01 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,79 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 9H), 1,25 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 030: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(пиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



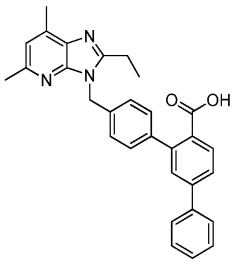
(Пр. 030)

Смесь промежуточного соединения 001j(0,030 г, 0,041 ммоль), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,005 мг, 4,11 мкмоль), 2-(трибутилстаннил)пиридина (0,030 г, 0,082 ммоль) и толуола (1 мл) обрабатывали, как описано в примере 29. После охлаждения при к.т. Реакционную смесь концентрировали, повторно переносили в DCM (1 мл) и обрабатывали триэтилсиланом (0,033 мл, 0,205 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,127 мл, 1,642 ммоль) в течение 20 мин. Затем реакционную смесь концентрировали, неочищенное вещество переносили в DMF и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-52% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения согласно примеру 030 (0,014 г, 0,027 ммоль, 67%).

LC-MS (методика A2): 0,64 мин, $[M+H]^+$=487,0;

^{1}H NMR (600 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,68 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,90 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (br. s., 1H), 7,40 (dd, 7 = 7,2, 4,9 Гц, 1H), 7,12 (br. s., 2H), 7,03 (d, 7 = 6,3 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,77 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,23 (t, 7 = 7,4 Гц, 3H).

Пример 031: 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоновая кислота



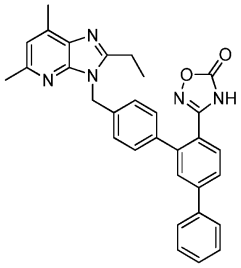
(Пр. 031)

Раствор промежуточного соединения 001d(0,035 г, 0,089 ммоль) и 3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (0,031 г, 0,134 ммоль) в диоксане (2,5 мл) обрабатывали 2M водным K_3PO_4 (0,224 мл, 0,447 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (0,0065 г, 8,94 мкмоль), как описано в примере 001. LC-MS показывала лишь следы желаемого соединения. Добавляли еще $PdCl_2$(dppf) (0,0065 г, 8,94 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. фильтровали через слой целита/$MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-55% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения согласно примеру 031 (0,005 г, 0,011 ммоль, 12%).

LC-MS (методика A2): 0,87 мин, $[M+H]^+$=462,0.

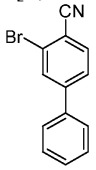
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81-7,66 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,16 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,53 (s, 6H), 1,27 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 032: 3-(4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



(Пр. 032)

Промежуточное соединение 032a: 3-бром-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



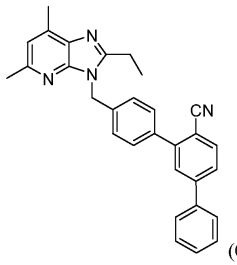
(032a)

В сосуд, содержащий [1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (500 мг, 2,79 ммоль), NBS (447 мг, 2,51 ммоль) (перекристаллизованный), CSA (324 мг, 1,395 ммоль) и диацетоксипалладий (62,6 мг, 0,279 ммоль), добавляли DCE (11,2 мл). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 80°C в течение 15

ч (J. Org. Chem, 2013, 75, 2786). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и концентрировали непосредственно на Celite® для очистки с помощью ISCO (0-50% EtOAc/Гекс.) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 032a (400 мг, 1,550 ммоль, 55,5% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): 1,07 мин, [M+H]. Ионы не определены;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) 8,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,027 (d, J=8 Гц, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H).

Промежуточное соединение 032b: 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(032b)

К раствору промежуточного соединения 001d (150 мг, 0,383 ммоль) и I-003A (189 мг, 0,498 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли K_3PO_4 (2 M, вод.) (0,575 мл, 1,150 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (28,0 мг, 0,038 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед тем, как сосуд герметично закупоривали и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Неочищенную реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в небольшом количестве метиленхлорида и наносили на 40 г силикагелевый картридж, который элюировали в течение 30 мин по градиенту 0-100% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 032b, 133 мг, 0,301 ммоль, 78% выход), в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): 0,92 мин, $[M+H]^+$=443,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,6 Гц, 3H).

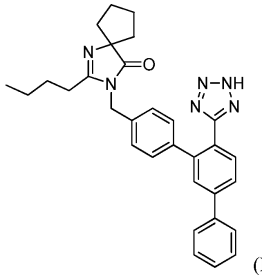
Пример 032: 3-(4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.

Гидроксиламингидрохлорид (70,7 мг, 1,017 ммоль) растворяли в DMSO (1 мл). Добавляли TEA (0,142 мл, 1,017 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 5 мин. Смесь затем разбавляли THF (1 мл) и фильтровали. THF затем выпаривали из фильтрата в условиях пониженного давления и полученный раствор в DMSO добавляли к раствору промежуточного соединения 032b (15 мг, 0,034 ммоль) в 0,5 мл DMSO. Смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли 4 мл H_2O и осадок отфильтровывали. Этот осадок повторно растворяли в DMF (2 мл) и добавляли DBU (0,026 мл, 0,169 ммоль). Затем добавляли CDI (55,0 мг, 0,339 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 10 мин перед фильтрованием и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения (пример 032, 1,9 мг, 0,004 ммоль, 11% выход).

LC-MS (методика A2): 0,84 мин, $[M+H]^+$=502,1;

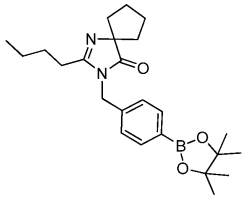
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80-7,71 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,13 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,80 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,23 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 033: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 033)

Промежуточное соединение 033a: 2-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он

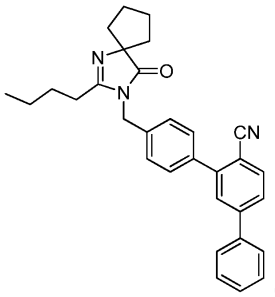


(033a)

Суспензию 2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она, HCl (0,150 г, 0,650 ммоль) и 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,232 г, 0,780 ммоль) в DMF (3,25 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,270 г, 1,950 ммоль) в соответствии с методикой, описанной в Synth. Commun., 2005, 35, 1979. Через 20 ч перемешивания реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через Celite®. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, повторно фильтровали через Celite®, концентрировали и очищали с помощью ISCO (EtOAc/Гексаны, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 033a, 0,200 г, 0,487 ммоль, 75,0% выход) в виде вязкого масла. LC-MS (методика A2): 0,89 мин, $[M+H]^+$=411,2;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,77 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 6H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 14H), 0,85 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 033b: 4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(033b)

К раствору промежуточного соединения 033a (0,050 г, 0,122 ммоль) и промежуточного соединения 032a (0,047 г, 0,183 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли K_3PO_4 (2 M, вод., 0,183 мл, 0,366 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (0,009 г, 0,012 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед тем, как сосуд герметично закупоривали и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и фильтровали через слой Celite®/$MgSO_4$. Фильтрат концентрировали до коричневого остатка, который очищали с помощью ISCO (EtOAc/Гексаны, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 033b, 0,053 г, 0,115 ммоль, 94% выход) в виде вязкого масла. LC-MS (методика A2): 0,96 мин, $[M+H]^+$=462,2;

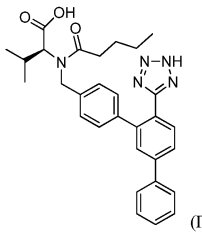
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) 5 м.д. 7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,30 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,61 (dt, J=15,5, 7,6 Гц, 2H), 1,42-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 033: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Сосуд, содержащий промежуточное соединение 033b (0,053 г, 0,115 ммоль) и оксида дибутилолова (0,057 г, 0,230 ммоль) в толуоле (1,15 мл), обрабатывали TMS-N_3 (0,152 мл, 1,148 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 001g. После охлаждения реакционную смесь разбавляли MeOH и EtOAc и гасили добавлением порциями 10% водного раствора CAN (6,30 г, 1,148 ммоль) до прекращения газообразования. Затем органическую фазу промывали насыщенным водным NH_4Cl и насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали через Celite® и концентрировали. Неочищенный остаток переносили в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-100% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 0,0055 г (0,011 ммоль, 10%) указанного в заголовке соединения согласно примеру 033. LC-MS (методика A2): 0,85 мин, $[M+H]^+$=505,1;

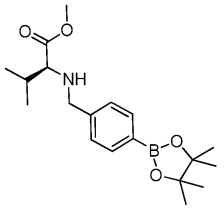
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,88-7,78 (m, 3H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,19 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,09 (d, J=7,8 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,31 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,92-1,76 (m, 6H), 1,67 (d, J=6,6 Гц, 2H), 1,48 (quint, J=7,4 Гц, 2H), 1,27 (sp.t, J=7,4 Гц, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 034: (S)-2-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутановая кислота



(Пр. 034)

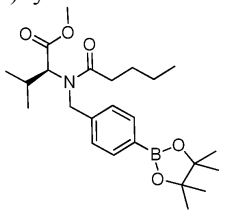
Промежуточное соединение 034a: (S)-метил-3-метил-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)амино)бутаноат



(034a)

К суспензии, содержащей (S)-метил-2-амино-3-метилбутаноат, HCl (0,169 г, 1,010 ммоль) и 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,250 г, 0,842 ммоль) в ACN (2,81 мл), добавляли карбонат калия (0,465 г, 3,37 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через Celite®. Полученную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика A2): 0,75 мин, $[M+H]^+$=348,1.

Промежуточное соединение 034b: (S)-метил-3-метил-2-(N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пентанамидо)бутаноат

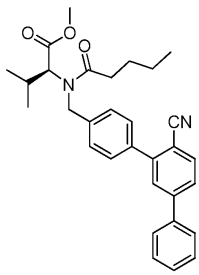


(034b)

К раствору неочищенного промежуточного соединения 034a (0,250 г, 0,720 ммоль) в DCM (7,2 мл) добавляли основание Хюнига (0,63 мл, 3,60 ммоль) с последующим добавлением валероилхлорида (0,17 мл, 1,440 ммоль). Через 15 мин перемешивания реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ISCO (EtOAc/Гексаны, 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 034b, 0,250 г, 0,406 ммоль, 56,4% выход) в виде желтого масла. LC-MS (методика A2): 1,18 мин, $[M+H]^+$=432,2;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,75 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,14 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,98 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,35- 1,31 (m, 12H), 1,29-1,15 (m, 2H), 1,00-0,93 (m, 3H), 0,88 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,86-0,77 (m, 3H).

Промежуточное соединение 034c: (S)-метил-2-(N-((6'-циано-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат

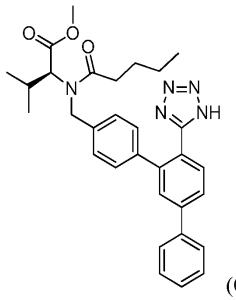


(034c)

К раствору промежуточного соединения 034b (0,060 г, 0,139 ммоль) и промежуточного соединения 032a (0,054 г, 0,209 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли K_3PO_4 (2M вод., 0,209 мл, 0,417 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (0,011 г, 0,014 ммоль) и проводили реакцию полученной смеси, как описано в примере 033b. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой Celite®/$MgSO_4$. Фильтрат концентрировали до коричневого остатка, который очищали с помощью ISCO (EtOAc/Гексаны, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 034c, 0,064 г, 0,080 ммоль, 57,2%) в виде желтого масла. LC-MS (методика A2): 1,21 мин, $[M+H]^+$=483,1;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,85-7,78 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 4H), 7,54-7,39 (m, 4H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,97 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,53-2,34 (m, 3H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,93-0,89 (m, 3H).

Промежуточное соединение 034d: (S)-метил-2-(N-((6'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат



(034d)

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 034c (0,060 г, 0,124 ммоль), добавляли оксид дибутилолова (0,031 г, 0,124 ммоль) и толуол (2 мл) с последующим добавлением TMS-N3 (0,083 мл, 0,622 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Через 14 ч нагревания LC-MS показала 70% конверсию в желаемый тетразол. Добавляли дополнительную аликвоту TMS-N_3 (0,083 мл, 0,622 ммоль) и нагревание продолжали в течение еще 6 ч. Охлажденную реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и добавляли малое количество MeOH для полного растворения тетразольного продукта. К этой органической фазе добавляли CAN (10% водный) (6,82 г, 1,244 ммоль) и остаток энергично перемешивали до прекращения газообразования. Органическую фазу отделяли, концентрировали и использовали в неизменном виде на следующей стадии (предполагали количественный выход промежуточного соединения 034d).

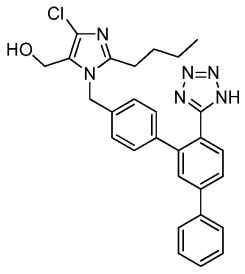
LC-MS (методика A2): 1,07 мин, $[M+H]^+$=526,1.

Пример 034: (S)-2-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутановая кислота.

К раствору неочищенного промежуточного соединения 034d (0,050 г, 0,095 ммоль) в THF (1 мл) добавляли H_2O (1 мл) с последующим добавлением моногидрата LiOH (0,040 г, 0,951 ммоль). Полученную эмульсию облучали ультразвуком и энергично перемешивали в течение 20 мин перед нагреванием при 65°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли EtOAc и промывали 1 M HCl. Мутную органическую фазу концентрировали до неочищенного желтого масла, которое переносили в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-55% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 0,012 г (0,024 ммоль, 25%) указанного в заголовке соединения согласно примеру 034. LC-MS (методика A2): 1,01 мин, $[M+H]^+$=512,1;

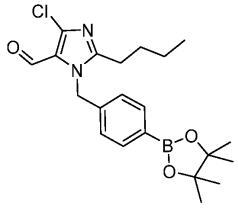
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6 при 100°C) δ м.д. 7,79-7,67 (m, 4H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,43-7,36 (m, J=7,7 Гц, 1H), 7,26-7,11 (m, 4H), 4,70-4,47 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,40-2,15 (m, 3H), 1,61-1,43 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 2H), 0,98 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,81 (d, J=6,9 Гц, 6H). [Примечание: VT NMR использовали для объединения пиков ротомеров].

Пример 035: (1-((6'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-ил)метанол



(Пр. 035)

Промежуточное соединение 035a: 2-бутил-4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбальдегид

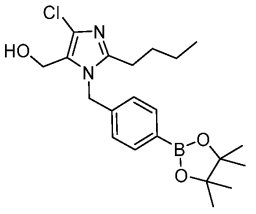


(035a)

Раствор 2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегида (300 мг, 1,607 ммоль) и пинаколового эфира 4-(бромметил)бензолбороновой кислоты (501 мг, 1,688 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5358 мкл) ох-

лаждали до -10°C. К этому охлажденному раствору добавляли карбонат калия (244 мг, 1,768 ммоль) (9:15 утра) и смесь энергично перемешивали в течение 1 ч до того, как позволить нагреться до к.т. и перемешивания в течение еще 3 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через Celite® и промывали 3 мл DMA. Этот раствор, содержащий указанное в заголовке соединение (промежуточное соединение 035a), непосредственно переносили на последующую стадию восстановления боргидридом натрия без дальнейшей очистки. LC-MS (методика A2): 1,19 мин, $[M+H]^+$=403,1, 405,1.

Промежуточное соединение 035b: (2-бутил-4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-ил)метанол

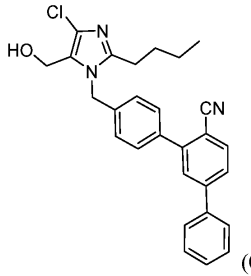


(035b)

К неочищенному раствору промежуточного соединения 035a (483 мг, 1,200 ммоль) в DMA (9 мл) добавляли MeOH (9 мл) с последующим добавлением боргидрида натрия (113 мг, 3,00 ммоль). Через 2 ч перемешивания 2 мл AcOH добавляли для гашения реакции и полученную реакционную смесь концентрировали до неочищенного остатка. Этот остаток очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гекс.) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 035b, 380 мг, 0,939 ммоль, 78% выход в двухстадийном процессе) в виде аморфного белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): 0,91 мин, $[M+H]^+$=405,1, 407,1.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 14H), 0,86 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 035c: 4"-((2-бутил-4-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(035c)

К раствору промежуточного соединения 035b (90 мг, 0,222 ммоль) и промежуточного соединения 032a (86 мг, 0,334 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли K_3PO_4 (2 M, вод.) (0,222 мл, 0,445 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (16,27 мг, 0,022 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и фильтровали через слой Celite®/$MgSO_4$. Фильтрат концентрировали до коричневого остатка, который очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гекс.) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 035c, 65 мг, 0,143 ммоль, 64,1% выход) в виде светло-коричневого масла. LC-MS (методика A2): 0,97 мин, $[M+H]^+$=456,0, 458,0.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,80 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 4H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,54 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,3 Гц, 3H).

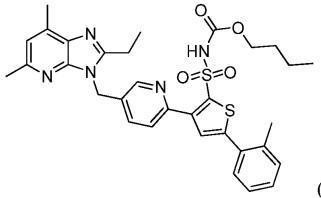
Пример 035: (1-((6'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-ил)метанол.

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 035c (65 мг, 0,143 ммоль), добавляли оксид дибутилолова (35,5 мг, 0,143 ммоль) и толуол (1,5 мл) с последующим добавлением TMS-N_3 (0,095 мл, 0,713 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C за взрывозащитным экраном. Через 16 ч нагревания реакционную смесь разбавляли EtOAc и малое количество MeOH добавляли для полного растворения тетразольного продукта. К этой органической фазе добавляли CAN (10% водный) и остаток энергично перемешивали до прекращения газообразования. Органическую фазу отделяли, концентрировали, повторно переносили в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge Фенил, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 20-60% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения (пример 035, 0,001 г, 0,001 ммоль, 1%).

LC-MS (методика A2): 0,87 мин, $[M+H]^+$=499,0;

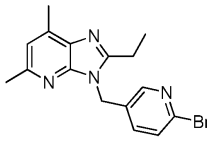
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (br. s., 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,19 (br. s., 2H), 6,94 (d, J=7,3 Гц, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,32 (s., 2H), 2,51-2,45 (m, 2H), 1,49 (quin, J=7,4 Гц, 2H), 1,32-1,21 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 039: бутил-(3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(о-толил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат



(Пр. 039)

Промежуточное соединение 039a: 3-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

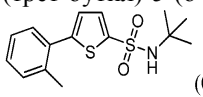


(039a)

К раствору промежуточного соединения 001c (0,491 г, 2,800 ммоль) в NMP (15 мл) добавляли свежеизмельченный NaOH (0,230 г, 5,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 в течение 1 ч и затем его охлаждали при 0°C и в течение 5 мин добавляли раствор 2-бром-5-(бромметил)пиридина (0,738 г, 2,94 ммоль) в NMP (3 мл). Охлаждающую баню затем убирали и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Полученную смесь охлаждали до 0°C и H_2O (40 мл) добавляли по каплям в течение около 15 мин. Охлаждающую баню затем убирали и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение нескольких часов. Полученную гомогенную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (x2) и объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением янтарного твердого вещества, которое очищали с помощью ISCO (0-100%, EtOAc-DCM) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (промежуточное соединение 039a, 0,757 г, 78%). LC (методика B): 1,586 мин; HRMS (ESI): рассч. для $C_{16}H_{18}BrN_4$ $[M+H]+$ m/z 345,0719; обнаружено 345,0715;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,33 (d, J=2,35 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,22, 2,35 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,81 (q, J=7,43 Гц, 2H), 2,50 (s, 6H под DMSO), 1,22 (t, J=7,43 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 039b: N-(трет-бутил)-5-(о-толил)тиофен-2-сульфонамид

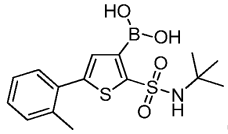


(039b)

Смесь 5-бром-N-(трет-бутил)тиофен-2-сульфонамида (0,596 г, 2,000 ммоль) и о-толилбороновой кислоты (0,408 г, 3,00 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 10 мл) барботировали потоком N_2 в течение 20 мин в герметизируемом сосуде. К этой смеси добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,231 г, 0,200 ммоль) и 2 М водный Na_2CO_3 (3,00 мл, 6,00 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Охлажденную смесь фильтровали и остаток промывали EtOAc. Фильтрат промывали (насыщ. вод. $NaHCO_3$), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением темно-коричневой смолы. Это вещество очищали с помощью ISCO (0-50%, EtOAc-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 039b, 0,490 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 2,124 мин; HRMS (ESI): рассч. для $C_{15}H_{20}NO_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 310,0935; обнаружено: 310,0923;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, J=3,91 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,28 (d, J=7,43 Гц, 1H), 7,18 (d, J=3,91 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Промежуточное соединение 039c: (2-(N-(трет-бутил)сульфамоил)-5-(о-толил)тиофен-3-ил)бороновая кислота



(039c)

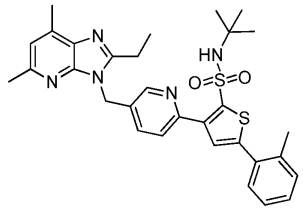
Раствор промежуточного соединения 039b (0,409 г, 1,322 ммоль) в сухом THF (15 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере N_2 и раствор 1,6 M n-BuLi в гексанах (2,065 мл, 3,30 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем температуру повышали примерно до -20°C ((-10)-(-18)°C с помощью ледяного MeOH) и перемешивание продолжали при этой температуре в течение 3 ч. Полученный светло-желтый раствор повторно охлаждали до -78°C и триизопропилборат (0,460

мл, 1,983 ммоль) добавляли по каплям. Перемешивание продолжали после снятия охлаждающей бани в течение ночи. Полученную мутную смесь гасили 2M HCl (9,91 мл, 19,83 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Эту смесь затем делили между EtOAc-H_2O и органическую фазу отделяли, промывали (H_2O, насыщенным солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением смолы. Эту смолу очищали методом флэш-хроматографии (ISCO 0-100%, EtOAc-гекс.) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 039c, 0,192 г, 41%).

LC-MS (APCI): рассч. для $C_{15}H_{19}BNO_4S_2$ $[M-H]^-$ m/z 352,0849; обнаружено: 352,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,60 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,23-7,33 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Промежуточное соединение 039d: N-(трет-бутил)-3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(о-толил)тиофен-2-сульфонамид

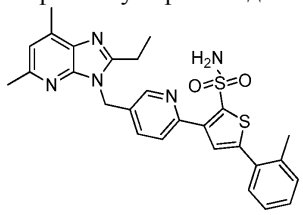


(039d)

Смесь промежуточного соединения 039a (0,086 г, 0,250 ммоль), промежуточного соединения 039c (0,132 г, 0,375 ммоль), 2 М водного Na_2CO_3 (0,50 мл, 1,00 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,029 г, 0,025 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 10 мл) обрабатывали, как описано в примере 039b. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением янтарной смолы. Это вещество переносили в DMF и очищали методом препаративной LC (методика C) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 039d, 0,163 г, 81% выход) в виде бесцветной смолы, которую использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC (методика B): 2,169 мин; HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{36}N_5O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 574,2310; обнаружено: 574,2332;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,71 (s, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 7,68 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,43 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=3,72, 2,15 Гц, 2H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 5,62 (br s, 2H), 2,97 (d, J=7,04 Гц, 2H), 2,53 (d, J=2,74 Гц, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,43 Гц, 3H), 1,13 (s, 9H).

Промежуточное соединение 039e: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(о-толил)тиофен-2-сульфонамид



(039e)

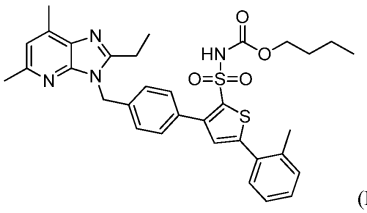
К смеси промежуточного соединения 039d (0,144 г, 0,180 ммоль) в DCM (3 мл) и анизола (0,196 мл, 1,796 ммоль) добавляли TFA (5 мл) и смесь перемешивали при к.т. в герметично закупоренной колбе в течение ночи. Летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления и остаток выпаривали из раствора в ACN (x2) с получением бесцветной смолы. Предполагали количественный выход промежуточного соединения 039e и это вещество использовали в неизменном виде на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS (APCI): рассч. для $C_{27}H_{28}N_5O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 518,1684; обнаружено: 518,1.

Пример 039: бутил-(3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(о-толил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 039e (0,045 г, 0,060 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали триэтиламином (0,063 мл, 0,450 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиридином (0,027 г, 0,180 ммоль) и бутилкарбонохлоридатом (0,024 мл, 0,180 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением твердого остатка. Остаток переносили в DMF, смесь подкисляли AcOH и раствор подвергали очистке методом препаративной LC (методика D) с получением указанного в заголовке соединения (пример 039, 0,023 г, 0,037 ммоль, 62% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 2,125 мин; HRMS (ESI): рассч. для $C_{32}H_{36}N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 618,2209; обнаружено 618,2224;

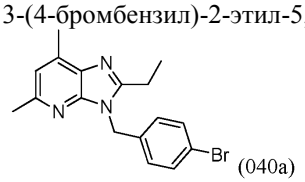
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,52-8,56 (m, 1H), 7,83 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,43 Гц, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,96 (t, J=6,46 Гц, 2H), 2,85 (q, J=7,43 Гц, 2H), 2,51-2,52 (m, 6H), 2,39-2,44, (m, 3H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,43 Гц, 3H), 1,15-1,20 (m, 3H), 0,76 (t, J=7,43 Гц, 3H).

Пример 040: бутил-(3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(о-толил) тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат



(Пр. 040)

Промежуточное соединение 040a: 3-(4-бромбензил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

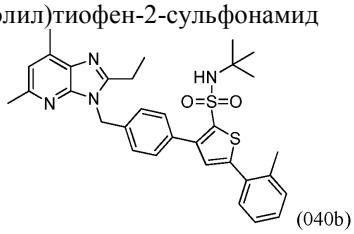


(040a)

Раствор промежуточного соединения 001c (0,491 г, 2,800 ммоль) в NMP (10 мл) обрабатывали раствором NaOH (0,230 г, 5,74 ммоль) в NMP (2 мл) с последующей обработкой раствором 1-бром-4-(бромметил)бензола (0,735 г, 2,94 ммоль) в NMP (2 мл), как описано в примере 039a. Охлаждающую баню затем убирали и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до 0°C и H_2O (40 мл) добавляли по каплям в течение около 15 мин. Охлаждающую баню затем убирали и полученную взвесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь затем фильтровали и фильтровальный осадок промывали NMP-H_2O (1:3, 10 мл) и затем H_2O (2×20 мл). Полученное твердое вещество сушили в вакууме в эксикаторе с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 040a, 0,637 г, 66,1% выход) в виде бежевого твердого вещества. Это вещество использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC (методика B): 1,815 мин; HRMS (ESI): рассч. для $C_{17}H_{19}BrN_3$ $[M+H]^+$ m/z 344,0762; обнаружено 344,0756;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,47-7,53 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,74 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 6H, под DMSO), 1,20 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 040b: N-(трет-бутил)-3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(о-толил)тиофен-2-сульфонамид

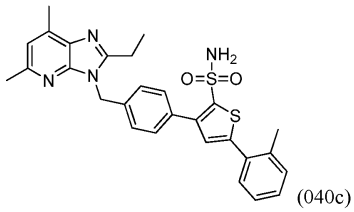


(040b)

Смесь промежуточного соединения 040a (0,070 г, 0,203 ммоль) и промежуточного соединения 039c (0,090 г, 0,254 ммоль), 2 M водного Na_2CO_3 (0,434 мл, 0,869 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,023 г, 0,020 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) обрабатывали, как описано в примере 039b. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Na_2SO_4 и выпаривали с получением янтарной смолы. Это вещество очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc-DCM) с получением продукта (117 мг) в виде смолы. Это вещество переносили в DMF и повторно очищали методом препаративной LC (методика C) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 040b, 0,082 г, 58,7% выход) в виде бесцветной смолы, которую использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC (методика B): 2,211 мин; HRMS (ESI): рассч. для $C_{32}H_{37}N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 573,2358; обнаружено: 573,2377;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,60 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,19-7,36 (m, 6H), 7,08 (br. s., 1H), 5,57 (br. s, 2H), 2,88 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,96 (s, 9H).

Промежуточное соединение 040c: 3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(о-толил) тиофен-2-сульфонамид



(040c)

К раствору промежуточного соединения 040b (0,074 г, 0,108 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли анизол (0,118 мл, 1,077 ммоль) и затем TFA (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в герметично закупоренной колбе в течение двух суток и затем летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления и остаток выпаривали из раствора в ACN (x2) с получением почти бесцветной смолы. Предполагали количественный выход и это вещество промежуточное соединение 040c использовали в неизменном виде на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS (APCI): рассч. для $C_{28}H_{29}N_4O_2S_2$ $[M+H]+$ m/z 517,1732;

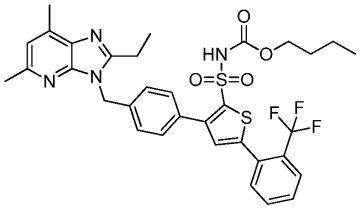
обнаружено: 517,2.

Пример 040: бутил-(3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(о-толил) тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 040c (0,034 г, 0,054 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали триэтиламином (0,056 мл, 0,405 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиридином (0,024 г, 0,162 ммоль) и бутилкарбонохлоридатом (0,021 мл, 0,162 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением твердого остатка. Остаток переносили в DMF, смесь подкисляли AcOH и раствор подвергали очистке методом препаративной LC (методика C) с получением указанного в заголовке соединения (пример 040, 0,034 г, 86% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 2,202 мин; HRMS (ESI): рассч. для $C_{33}H_{37}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 617,2256; обнаружено 617,2274;

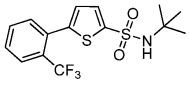
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,75-7,62 (m, 1H), 7,53 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,47 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,07 (br s, 1H), 5,57 (br s, 2H), 3,95 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 1,36-1,42 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,15 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 045: бутил-(3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат



(Пр. 045)

Промежуточное соединение 045a: N-(трет-бутил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-сульфонамид

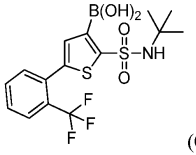


(045a)

В сосуде, содержащем 5-бром-N-(трет-бутил)тиофен-2-сульфонамид (1,00 г, 3,35 ммоль), (2-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (0,955 г, 5,03 ммоль), 2M водный Na_2CO_3 (4,50 мл, 10,06 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,194 г, 0,168 ммоль) в смеси толуол-этанол (9:1, 20 мл), проводили реакцию, как описано в примере 039b. Неочищенное вещество предварительно адсорбировали на 10 г силикагелевом картридже и очищали методом флэш-хроматографии (ISCO 10-40%, EtOAc-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 045a, 1,141 г, 3,14 ммоль, 94%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,300 мин, рассч. для $C_{15}H_{15}F_3NO_2S_2$ $[M-H]^-$ m/z 362,1; обнаружено 362,0;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,88 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J=3,9 Гц, 1H), 1,16 (s, 9H).

Промежуточное соединение 045b: (2-(N-(трет-бутил)сульфамоил)-5-(2-(трифторметил)фенил)-тиофен-3-ил)бороновая кислота



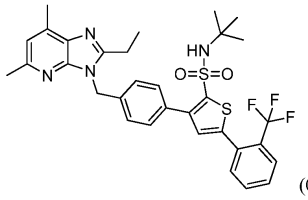
(045b)

Раствор промежуточного соединения 045a (1,12 г, 3,08 ммоль) в сухом THF (25 мл) обрабатывали раствором 1,2 M n-BuLi в гексанах (6,42 мл, 7,70 ммоль) и триизопропилборатом (2,13 мл, 9,25 ммоль), как описано в примере 039c. Полученную мутную смесь гасили 2M водным HCl (9,91 мл, 19,83 ммоль), затем делили между EtOAc-H_2O и органическую фазу отделяли, промывали H_2O и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Полученный остаток очищали с помощью ISCO (10-40%, EtOAc/Гексан) с получением желаемого соединения в виде бледно-желтой пены (промежуточное соединение 045b, 0,717 г, 1,761 ммоль, 57%).

LC-MS (методика H): 1,296 мин, рассч. для $C_{15}H_{17}BF_3NO_4S_2$ $[M-H]^-$ m/z 406,1; обнаружено 406,0;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,65 (s, 2H), 7,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,19 (s, 9H).

Промежуточное соединение 045c: N-(трет-бутил)-3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-сульфонамид

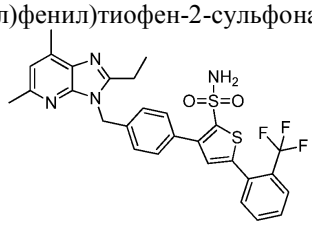


(045c)

Смесь промежуточного соединения 045b (0,059 г, 0,145 ммоль) и промежуточного соединения 040a (0,050 г, 0,145 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) обрабатывали, как описано в примере 039b. Летучие вещества затем выпаривали и остаток растворяли в DMSO (4,5 мл), затем H_2O (0,5 мл) добавляли и смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл). Этот раствор фильтровали через 0,45-микронный фильтровальный диск и очищали методом препаративной LC (методика F, с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 045c, 0,052 г, 0,083 ммоль, 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

HRMS (ESI): рассч. для $C_{32}H_{34}F_3N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 627,2070; обнаружено: 627,2090.

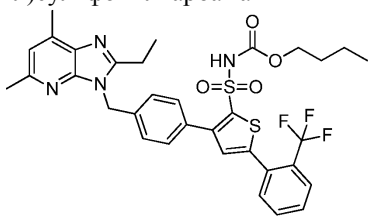
Промежуточное соединение 045d: 3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-сульфонамид



(045d)

Раствор промежуточного соединения 045c (0,052 г, 0,083 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали анизолом (0,091 мл, 0,830 ммоль) и TFA (5 мл), как описано в примере 040c с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 045d с количественным выходом в виде соли TFA. LC-MS (методика H): 1,340 мин, рассч. для $C_{28}H_{26}F_3N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 571,1; обнаружено 571,1.

Пример 045: бутил-(3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

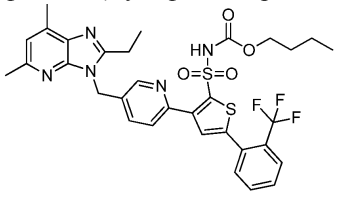


(Пр. 045)

Раствор промежуточного соединения 045d (0,030 г, 0,044 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали триэтиламином (0,046 мл, 0,329 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиридином (0,0195 г, 0,131 ммоль) и бутилкарбонохлоридатом (0,017 мл, 0,131 ммоль), как описано в примере 040. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением твердого остатка, который переносили в DMSO (1,6 мл), подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл) и очищали методом препаративной LC (методика F, с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (пример 045, 0,021 г, 0,031 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,989 мин; FIRMS (ESI): рассч. для $C_{33}H_{34}F_3N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 671,1968; обнаружено 671,1907;

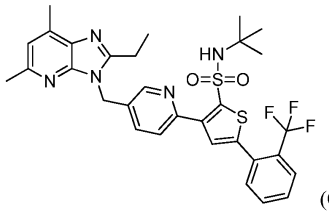
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,90 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,64-7,80 (m, 4H), 7,50 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,93 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,79 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,51 (s, 6H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,24 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,78 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 046: бутил-(3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат



(Пр. 046)

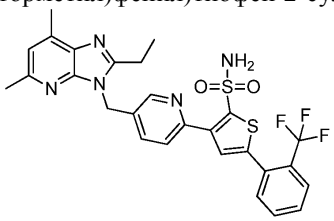
Промежуточное соединение 046a: N-(трет-бутил)-3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-сульфонамид



(046a)

Смесь промежуточного соединения 045b (0,059 г, 0,145 ммоль), промежуточного соединения 039a (0,050 г, 0,145 ммоль), 2M вод. Na_2CO_3 (0,22 мл, 0,434 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,017 г, 0,014 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) обрабатывали, как описано в примере 039b. Летучие вещества затем выпаривали и остаток растворяли в DMSO (4,5 мл), затем добавляли H_2O (0,5 мл) и смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл). Этот раствор фильтровали через 0,45-микронный фильтровальный диск и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 046a, 0,076 г, 0,121 ммоль, 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества. HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{33}F_3N_5O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 628,2022; обнаружено: 628,2066.

Промежуточное соединение 046b: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-сульфонамид



(046b)

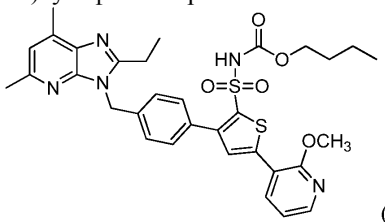
Раствор промежуточного соединения 046a (0,076 г, 0,121 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали анизолом (0,132 мл, 1,211 ммоль) и TFA (5 мл), как описано в примере 40c, с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 046b с количественным выходом в виде соли TFA. LC-MS (методика H): 1,300 мин, рассч. для $C_{27}H_{25}F_3N_5O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 572,14; обнаружено 572,1.

Пример 046: бутил-(3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(2-(трифторметил)фенил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 046b (0,030 г, 0,044 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали триэтиламином (0,046 мл, 0,329 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиридином (0,0195 г, 0,131 ммоль) и бутилкарбонохлоридатом (0,017 мл, 0,131 ммоль), как описано в примере 040. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением твердого остатка, который переносили в DMSO (1,6 мл), подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл) и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (пример 046, 0,021 г, 0,031 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,949 мин; HRMS (ESI): рассч. для $C_{32}H_{33}F_3N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 672,1921; обнаружено 672,1870;

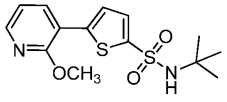
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,61-7,75 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,94 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,84 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,50-2,54 (m, 6H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,13-1,22 (m, 2H), 0,76 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 047: бутил-(3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат



(Пр. 047)

Промежуточное соединение 047a: N-(трет-бутил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-сульфонамид



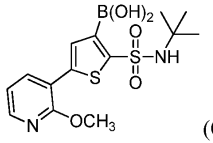
(047a)

Сосуд, содержащий 5-бром-N-(трет-бутил)тиофен-2-сульфонамид (1,00 г, 3,35 ммоль), (2-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (0,769 г, 5,03 ммоль), 2M водный Na_2CO_3 (5,03 мл, 10,06 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,194 г, 0,168 ммоль) в смеси толуол-этанол (9:1, 20 мл), обрабатывали, как описано в примере 039b. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и H_2O (50 мл). Орга-

ническую фазу отделяли, промывали насыщ. вод. $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением темно-коричневой смолы. Это вещество предварительно адсорбировали на 10 г силикагелевом картридже и очищали методом флэш-хроматографии (ISCO 10-50%, EtOAc-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 047a, 1,050 г, 3,22 ммоль, 96%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,250 мин, рассч. для $C_{14}H_{17}N_2O_3S_2$ $[M-H]^-$ m/z 325,07; обнаружено 325,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,29 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,57 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

Промежуточное соединение 047b: (2-(N-(трет-бутил)сульфамоил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-3-ил)бороновая кислота



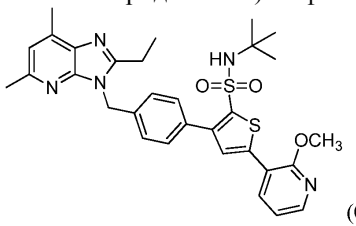
(047b)

Раствор промежуточного соединения 047a (1,03 г, 3,16 ммоль) в сухом THF (25 мл) обрабатывали раствором 1,2 M n-BuLi в гексанах (6,57 мл, 7,89 ммоль) и триизопропилборатом (2,18 мл, 9,47 ммоль), как описано в примере 039c. Полученную мутную смесь гасили 2M водным HCl (9,91 мл, 19,83 ммоль), затем делили между EtOAc-H_2O и органическую фазу отделяли, промывали H_2O и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Полученный остаток очищали с помощью ISCO (20-70%, EtOAc/Гексан) с получением желаемого соединения в виде темно-красного твердого вещества (промежуточное соединение 047b, 0,275 г, 0,743 ммоль, 24%).

LC-MS (методика H): 1,248 мин, рассч. для $C_{14}H_{18}BN_2O_5S_2$ $[M-H]^-$ m/z 369,1; обнаружено 369,0;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,62 (s, 2H), 8,25 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (dd, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

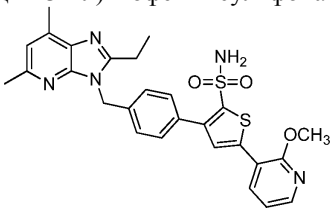
Промежуточное соединение 047c: N-(трет-бутил)-3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-сульфонамид



(047c)

Смесь промежуточного соединения 047b (0,054 г, 0,145 ммоль), промежуточного соединения 040a (0,050 г, 0,145 ммоль), 2M вод. Na_2CO_3 (0,22 мл, 0,436 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,017 г, 0,015 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) обрабатывали, как описано в примере 039b. Летучие вещества затем выпаривали и остаток растворяли в DMSO (4,5 мл), затем добавляли H_2O (0,5 мл) и смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл). Этот раствор фильтровали через 0,45-микронный фильтровальный диск и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (0,054 г, 0,092 ммоль, 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества. HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{36}N_5O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 590,2254; обнаружено: 590,2281.

Промежуточное соединение 047d: 3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-сульфонамид



(047d)

Раствор промежуточного соединения 047c (0,054 г, 0,092 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали анизолом (0,100 мл, 0,916 ммоль) и TFA (5 мл), как описано в примере 040c, с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 047d с количественным выходом в виде соли TFA. LC-MS (методика H): 1,290 мин, Рассч. Для $C_{27}H_{28}N_5O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 534,2; обнаружено 534,1.

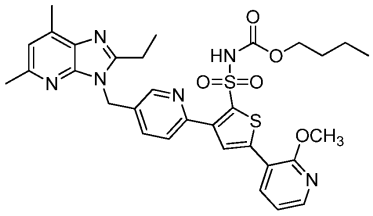
Пример 047: бутил-(3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 047d (0,030 г, 0,046 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали триэтиламином (0,048 мл, 0,347 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиридином (0,021 г, 0,139 ммоль) и бутилкарбонохлоридатом (0,018 мл, 0,139 ммоль), как описано в примере 040. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением твердого остатка, который переносили в DMSO (1,6 мл), подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл) и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качест-

ве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (пример 047, 0,018 г, 0,028 ммоль, 61%) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,927 мин; FIRMS (ESI): рассч. для $C_{32}H_{36}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 634,2152; обнаружено 634,2088;

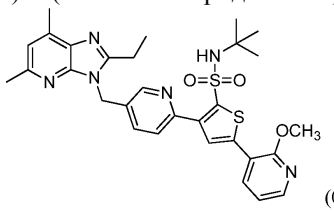
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,37 (dd, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=5,1, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47-7,54 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,15-7,21 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,13 (dd, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,79 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 6H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,08-1,17 (m, 2H), 0,74 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 048: бутил-(3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат



(Пр. 048)

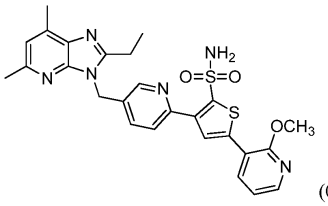
Промежуточное соединение 048a: N-(трет-бутил)-3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-сульфонамид



(048a)

Смесь промежуточного соединения 047b (0,054 г, 0,145 ммоль), промежуточного соединения 039a (0,050 г, 0,145 ммоль), 2M вод. Na_2CO_3 (0,22 мл, 0,434 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,017 г, 0,015 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) обрабатывали, как описано в примере 039c. Летучие вещества затем выпаривали и остаток растворяли в DMSO (4,5 мл), затем добавляли H_2O (0,5 мл) и смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл). Этот раствор фильтровали через 0,45-микронный фильтровальный диск и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 048a, 0,060 г, 0,102 ммоль, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. HRMS (ESI): рассч. для $C_{30}H_{35}N_6O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 591,2207; обнаружено: 591,2230.

Промежуточное соединение 048b: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-сульфонамид



(048b)

Раствор промежуточного соединения 048a (0,060 г, 0,102 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали анизолом (0,111 мл, 1,016 ммоль) и TFA (5 мл), как описано в примере 040c с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 048b с количественным выходом в виде соли TFA. LC-MS (методика H): 1,258 мин, Рассч. Для $C_{26}H_{27}N_6O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 535,16; обнаружено 535,1.

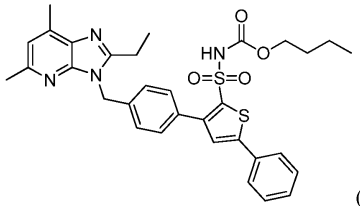
Пример 048: бутил-(3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)тиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 048b (0,030 г, 0,046 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали триэтиламином (0,048 мл, 0,347 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиридином (0,021 г, 0,139 ммоль) и бутилкарбонохлоридатом (0,018 мл, 0,139 ммоль), как описано в примере 040. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением твердого остатка, который переносили в DMSO (1,6 мл), подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл) и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (пример 048, 0,017 г, 0,027 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,907 мин; FIRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{35}N_6O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 635,2105; обнаружено 635,2051;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,84 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (d, J=2,0 Гц, 6H), 1,34-1,42 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,09-1,20 (m, 2H), 0,73 (t, J=7,4 Гц, 3H).

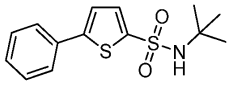
Пример 049: бутил-(3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-

фенилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат



(Пр. 049)

Промежуточное соединение 049a: N-(трет-бутил)-5-фенилтиофен-2-сульфонамид

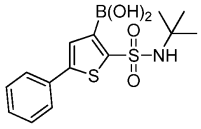


(049a)

Сосуд, содержащий 5-бром-N-(трет-бутил)тиофен-2-сульфонамид (1,00 г, 3,35 ммоль), фенилбороновую кислоту (0,825 г, 5,03 ммоль), 2M водный Na_2CO_3 (5,03 мл, 10,06 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,194 г, 0,168 ммоль) в смеси толуол-этанол (9:1, 20 мл) обрабатывали, как описано в примере 39b. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и H_2O (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщ. вод. $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением темно-коричневой смолы. Это вещество предварительно адсорбировали на 10 г силикагелевом картридже и очищали методом флэш-хроматографии (ISCO 10-40%, EtOAc-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 049a, 0,977 г, 3,31 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,280 мин, рассч. для $C_{14}H_{16}NO_2S_2$ $[M-H]^-$ m/z 294,06; обнаружено 294,0;

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,80 (s, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 1,19 (s, 9H).

Промежуточное соединение 049b: (2-(N-(трет-бутил)сульфамоил)-5-фенилтиофен-3-ил)бороновая кислота



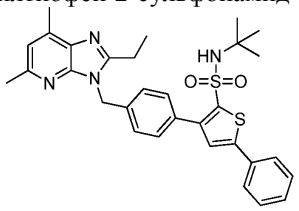
(049b)

Раствор промежуточного соединения 049a (0,950 г, 3,22 ммоль) в сухом THF (25 мл) обрабатывали раствором 1,2 M n-BuLi в гексанах (6,70 мл, 8,04 ммоль) и триизопропилборатом (2,23 мл, 9,65 ммоль), как описано в примере 039c. Полученную мутную смесь гасили 2M водным HCl (9,91 мл, 19,83 ммоль), затем делили между EtOAc-H_2O и органическую фазу отделяли, промывали H_2O и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью ISCO (20-60%, EtOAc/Гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (промежуточное соединение 049b, 0,681 г, 2,007 ммоль, 62%).

LC-MS (методика H): 1,281 мин, рассч. для $C_{14}H_{17}BNO_4S_2$ $[M-H]^-$ m/z 338,07; обнаружено 338,0;

^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,62 (s, 2H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,20 (s, 9H).

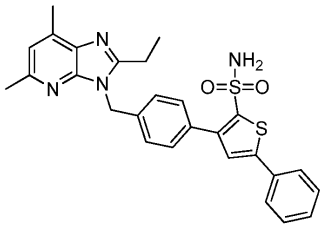
Промежуточное соединение 049c: N-(трет-бутил)-3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-фенилтиофен-2-сульфонамид



(049c)

Смесь промежуточного соединения 049b (0,049 г, 0,145 ммоль), промежуточного соединения 040a (0,050 г, 0,145 ммоль), 2M вод. Na_2CO_3 (0,22 мл, 0,436 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,017 г, 0,015 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) обрабатывали, как описано в примере 039b. Летучие вещества затем выпаривали и остаток растворяли в DMSO (4,5 мл), затем добавляли H_2O (0,5 мл) и смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл). Этот раствор фильтровали через 0,45-микронный фильтровальный диск и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 049c, 0,059 г, 0,106 ммоль, 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества. HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{35}N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 559,2196; обнаружено: 559,2227.

Промежуточное соединение 049d: 3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-фенилтиофен-2-сульфонамид



(049d)

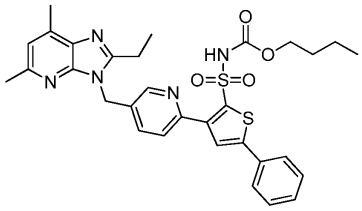
Раствор промежуточного соединения 049c (0,059 г, 0,106 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали анизолом (0,115 мл, 1,056 ммоль) и TFA (5 мл), как описано в примере 040c, с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 049d с количественным выходом в виде соли TFA. LC-MS (методика H): 1,323 мин, рассч. для $C_{27}H_{27}N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 503,16; обнаружено 503,1.

Пример 049: бутил-(3-(4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)фенил)-5-фенилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 049d (0,030 г, 0,049 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали триэтиламином (0,051 мл, 0,365 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиридином (0,022 г, 0,146 ммоль) и бутилкарбонохлоридатом (0,019 мл, 0,146 ммоль), как описано в примере 040. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением твердого остатка, который переносили в DMSO (1,6 мл), подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл) и очищали методом препаративной LC (методика F, с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (пример 049, 0,023 г, 0,038 ммоль, 78%) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,967 мин; FIRMS (ESI): рассч. для $C_{32}H_{35}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 603,2094; обнаружено 603,2052;

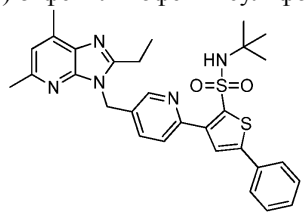
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,72-7,78 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,91 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,79 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 6H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,09-1,16 (m, 2H), 0,75 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 050: бутил-(3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фенилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат



(Пр. 050)

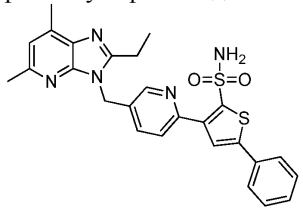
Промежуточное соединение 050a: N-(трет-бутил)-3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фенилтиофен-2-сульфонамид



(050a)

Смесь промежуточного соединения 049b (0,049 г, 0,145 ммоль), промежуточного соединения 039a (0,050 г, 0,145 ммоль), 2M вод. Na_2CO_3 (0,22 мл, 0,434 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,017 г, 0,014 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) обрабатывали, как описано в примере 039b. Летучие вещества затем выпаривали и остаток растворяли в DMSO (4,5 мл), затем добавляли H_2O (0,5 мл) и смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл). Этот раствор фильтровали через 0,45-микронный фильтровальный диск и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (пример 050a, 0,072 г, 0,129 ммоль, 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества. HRMS (ESI): рассч. для $C_{30}H_{34}N_5O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 560,2148; обнаружено: 560,2168.

Промежуточное соединение 050b: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фенилтиофен-2-сульфонамид



(050b)

Раствор промежуточного соединения 050a (0,072 г, 0,129 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали ани-

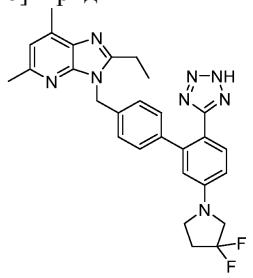
золом (0,141 мл, 1,286 ммоль) и TFA (5 мл), как описано в примере 040c, с получением указанного в заголовке соединения согласно примеру 050b с количественным выходом в виде соли 2.TFA. LC-MS (методика H): 1,288 мин, рассч. для $C_{26}H_{26}N_5O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 504,15; обнаружено 504,0.

Пример 050: бутил-(3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фенилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 050b (0,030 г, 0,049 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали триэтиламином (0,051 мл, 0,364 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиридином (0,022 г, 0,146 ммоль) и бутилкарбонохлоридатом (0,019 мл, 0,146 ммоль), как описано в примере 040. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением твердого остатка, который переносили в DMSO (1,6 мл), подкисляли муравьиной кислотой (0,10 мл) и очищали методом препаративной LC (методика F с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (пример 050, 0,022 г, 0,036 ммоль, 75%) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,930 мин; FIRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{34}N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 604,2047; обнаружено 604,2082;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,54 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,67 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,37-7,51 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,93 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,85 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (2s, 6H), 1,34-1,42 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,14 (d, J=7,4 Гц, 2H), 0,74 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 051: 3-((5'-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

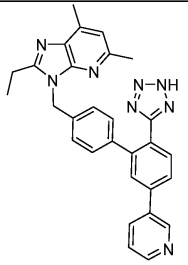


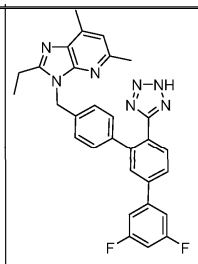
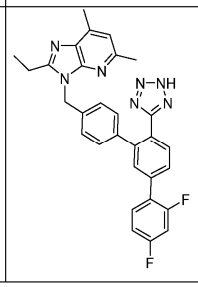
(Пр. 051)

В сосуд, содержащий предкатализатор 2-го поколения RuPhos (4,78 мг, 6,16 мкмоль), добавляли промежуточное соединение 001j (30 мг, 0,041 ммоль) и трет-бутоксид натрия (15,78 мг, 0,164 ммоль). Затем добавляли THF (1 мл) с последующим добавлением 3,3-дифторпирролидина, HCl (17,68 мг, 0,123 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 65°C в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite® и концентрировали до коричневого остатка. Это неочищенное промежуточное соединение повторно переносили в DCM (2 мл) и подвергали воздействию триэтилсилана (0,032 мл, 0,198 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,092 мл, 1,189 ммоль). После 10 мин перемешивания при к.т. Реакционную смесь концентрировали, повторно переносили в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-55% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 7,2 мг (0,013 ммоль, 34% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 051. LC-MS (методика A2): 0,76 мин, $[M+H]^+$=515,0;

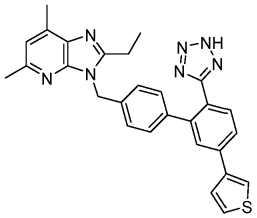
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,43 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,98 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,75 (t, J=13,3 Гц, 2H), 3,53 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,79 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 6H), 1,26 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединения, указанные в таблице ниже, синтезировали в соответствии с теми же методиками, которые использовали для получения соединения согласно примеру 001.

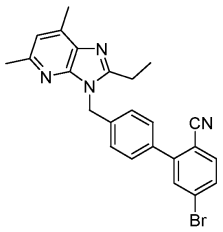
Пр. #	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR
052		486,570	487,0; 1,31 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,00 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,20 (br d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,85 (br d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,74 (br s, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,15 (br d, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,04 (br d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,78 (q, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,53 (d, *J*=19,5 Гц, 6H), 1,29 - 1,19 (m, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

053		521,563	522,3; 0,85 (Методика A2)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,27 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,04 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,78 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,24 (t, J=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
054		521,563	522,0; 0,86 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (t, J=10,1 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,02 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,77 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,24 (t, J=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

Пример 055: 2-бутил-3-((4"-метил-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



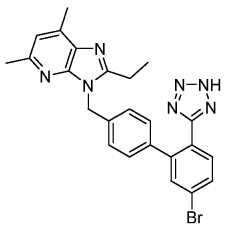
Промежуточное соединение 055a: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 001d (1 г, 2,56 ммоль), 4-бром-2-йодбензонитрил (0,944 г, 3,07 ммоль) и $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 аддукт (0,209 г, 0,256 ммоль) растворяли в толуоле (20,4 мл), этаноле (5,11 мл) и растворе трифосфата калия (2 М вод., 2,56 мл, 5,11 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин путем барботирования N_2. Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 80 г колонка с силикагелем, 29 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 055a (0,649 г, 1,49 ммоль, 57%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,85 мин, MS (ESI) m/z: 445 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,84 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 055b: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

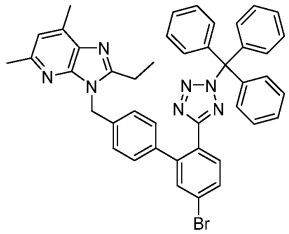


Промежуточное соединение 055a (0,649 г, 1,46 ммоль) растворяли в толуоле (14,6 мл). Добавляли оксид дибутилолова (0,363 г, 1,46 ммоль) и TMS-N_3 (1,94 мл, 14,6 ммоль) и реакционную смесь герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную

смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc в колбе Эрленмейера. Медленно добавляли 10% водный раствор CAN (9,60 г, 17,5 ммоль) при умеренном барботировании. Аликвоту реакционной смеси добавляли к водному раствору 0,02 M $FeCl_3$ для подтверждения полного потребления азида (отсутствие красной окраски). Слои разделяли и органический слой далее дважды промывали насыщенным NH_4Cl, затем насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 40 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-20% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 055b (0,580 г, 1,19 ммоль, 81%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,76 мин, MS (ESI) m/z: 486 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,71 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,17 (t, J=7,5 Гц, 3H).

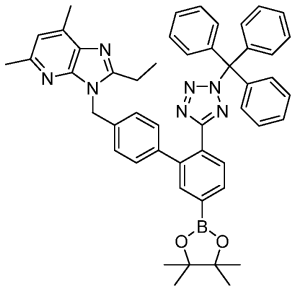
Промежуточное соединение 055c: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 055b (580 мг, 1,19 ммоль), TEA (215 мкл, 1,54 ммоль) и тритилхлорид (381 мг, 1,37 ммоль) растворяли в DCM (5,94 мл). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли DCM и промывали 1M K_2HPO_4, затем насыщенным солевым раствором, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 80 г колонка с силикагелем, 29 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 055c (707 мг, 0,97 ммоль, 81%) в виде прозрачного масла. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,07 мин, MS (ESI) m/z: 731 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 5H), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,96-6,87 (m, 9H), 5,38 (s, 2H), 2,74-2,66 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 1,31-1,25 (m, 3H).

Промежуточное соединение 055d: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 055c (1,46 г, 2,00 ммоль), биспинаколатодибор (760 мг, 2,99 ммоль) и KOAc (492 мг, 4,99 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и дегазировали в течение 5 мин путем барботирования Ar. $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 аддукт (130 мг, 0,159 ммоль) добавляли и реакционную смесь дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 130°C при микроволновом облучении в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H_2O затем насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 80 г колонка с силикагелем, 29 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 055d (1,03 г, 1,32 ммоль, 66%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,11 мин, MS (ESI) m/z: 778,7 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,07 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,93 (br d, J=7,4 Гц, 8H), 6,87 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,74-2,65 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 1,33-1,24 (m, 15H).

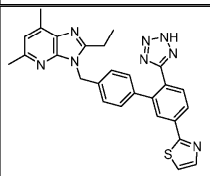
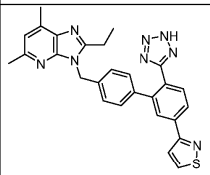
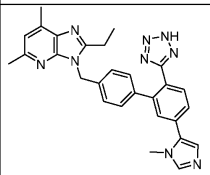
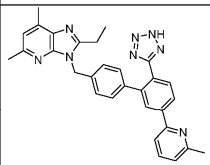
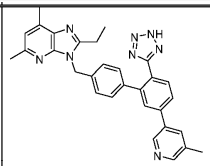
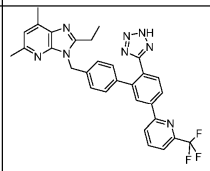
Пример 055.

Проводили реакцию промежуточного соединения 055d с 3-бромтиофеном в ходе методики, аналогичной таковой согласно примеру 122, с получением соединения согласно примеру 055. LC-MS (методика A1): Вр. удерж. = 1,41 мин, MS (ESI) m/z: 492,2 $(M+H)^+$.

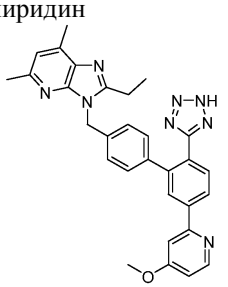
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,78 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 3H), 7,12 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,02 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,79 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,53 (d,

J=18,6 Гц, 6H), 1,25 (t, J=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

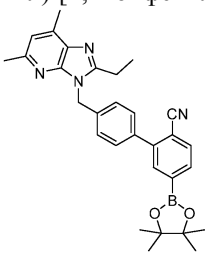
Соединения, указанные в таблице ниже, синтезировали в соответствии с теми же методиками, которые использовали для получения соединения согласно примеру 055.

Пр. #	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR
056		492,598	493,1; 1,43 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,01 (d, *J*=3,4 Гц, 2H), 7,89 (d, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,82 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 2,79 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,57 - 2,48 (m, 6H), 1,22 (t, *J*=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
057		492,598	493,1; 1,46 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (br d, *J*=4,6 Гц, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,09 (br s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,23 - 7,00 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (br s, 2H), 2,77 (br s, 2H), 2,53 (br d, *J*=18,9 Гц, 6H), 1,23 (br s, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
058		489,574	490,2; 1,17 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,59 - 2,47 (m, 6H), 1,24 (t, *J*=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
059		500,610	501,4; 1,39 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,78 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,05 (br d, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,78 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 9H), 1,28 - 1,19 (m, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
060		500,610	501,2; 1,38 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (br s, 1H), 7,93 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 4H), 5,48 (s, 2H), 2,80 (q, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,60 - 2,46 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,26 - 1,20 (m, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
061		554,568	555,3; 1,59 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,23 (br t, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 5H), 5,51 (s, 2H), 2,83 (q, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,60 - 2,46 (m, 6H), 1,23 (br t, *J*=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

Пример 062: 2-этил-3-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



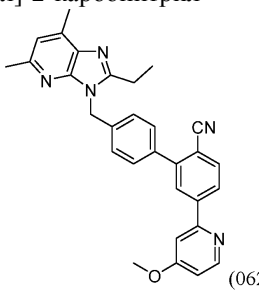
Промежуточное соединение 062a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 055a (2,18 г, 4,90 ммоль), биспинаколатодибор (2,49 г, 9,80 ммоль), X-PHOS (0,234 г, 0,490 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,449 г, 0,490 ммоль) и KOAc (2,40 г, 24,5 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (49,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 105°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 80 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 062a (1,49 г, 2,41 ммоль, 62%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,96 мин, MS (ESI) m/z: 493,2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,85 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,39-1,33 (m, 15H).

Промежуточное соединение 062b: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(4-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(062b)

Промежуточное соединение 062a (50 мг, 0,102 ммоль), 2-бром-4-метоксипиридин (57,3 мг, 0,305 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения XPHOS (7,99 мг, 10,2 мкмоль) растворяли в толуоле (1,62 мл), этаноле (406 мкл) и растворе трифосфата калия (2 М вод., 102 мкл, 0,203 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 24 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 062b (17,7 мг, 0,037 ммоль, 37%) в виде желтого масла. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,68 мин, MS (ESI) m/z: 474,1 $(M+H)^+$.

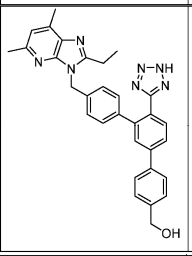
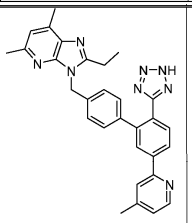
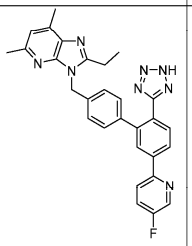
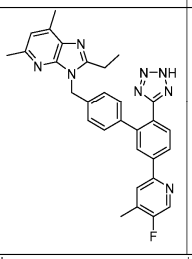
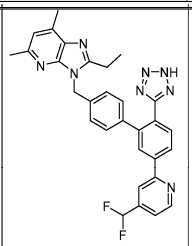
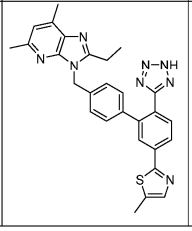
Пример 062.

Промежуточное соединение 062b (17,7 мг, 0,038 ммоль), оксид дибутилолова (18,9 мг, 0,076 ммоль) и TMS-N3 (25,2 мкл, 0,190 ммоль) растворяли в толуоле (760 мкл) и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли MeOH и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-50% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 062 (6,4 мг, 32%).

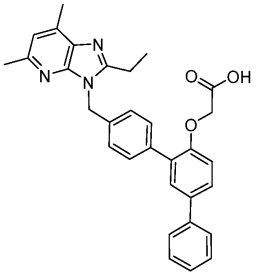
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,62 мин, MS (ESI) m/z: 517,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,18 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,97 (dd, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,79 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,59-2,48 (m, 6H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

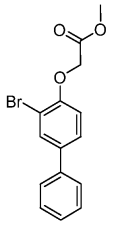
Соединения, указанные в таблице ниже, синтезировали в соответствии с теми же методиками, которые использовали для получения соединения согласно примеру 62.

Пр. #	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR
063		515,621	516,3; 0,72 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 - 7,66 (m, 5H), 7,43 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,15 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,06 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,79 (q, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,25 (t, *J*=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
064		500,610	501,1; 0,63 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,14 (dd, *J*=8,0, 1,4 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,20 (br d, *J*=4,7 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,06 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,80 (q, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,58 - 2,49 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,27 (t, *J*=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
065		504,573	505,1; 0,78 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,24 - 8,15 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (td, *J*=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,78 (q, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,61 - 2,47 (m, 6H), 1,25 (br t, *J*=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
066		518,600	519,1; 1,57 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (br d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,16 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,05 (br d, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,80 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,61 - 2,47 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,30 - 1,24 (m, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
067		536,591	537,1; 0,80 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 2H), 8,20 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,81 (br d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,59 (br d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,00 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,79 (q, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 6H), 1,25 (br t, *J*=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
068		506,632	507,2; 0,78 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 (br d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,10 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,01 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,77 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,59 - 2,45 (m, 9H), 1,22 (t, *J*=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

Пример 069: 2-((4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)окси)уксусная кислота



Промежуточное соединение 069a: метил-2-((3-бром-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)ацетат



К раствору 3-бром[1,1'-бифенил]-4-ола (100 мг, 0,401 ммоль) в DMF (2,01 мл) добавляли карбонат калия (166 мг, 1,20 ммоль) с последующим добавлением метилбромацетата (41,8 мкл, 0,442 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали при к.т. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и промывали 10% LiCl (вод.). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 069a (117 мг, 0,364 ммоль, 91% выход) в виде белого аморфного твердого вещества.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,46 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

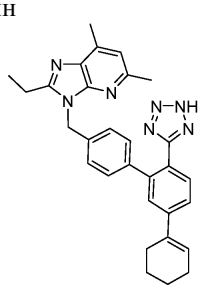
Пример 069.

К раствору промежуточного соединения 001d (40 мг, 0,102 ммоль) и промежуточного соединения 069a (36,1 мг, 0,112 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли трифосфат калия (2 М вод., 102 мкл, 0,204 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (7,48 мг, 10,2 мкмоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Органическую фазу разбавляли EtOAc и фильтровали через смесь $MgSO_4$/Целит. Фильтрат концентрировали, растворяли в 2:1 смеси THF (2 мл) и LiOH (1 М вод., 1,02 мл, 1,02 ммоль) и нагревали при 65°C. Через 30 мин реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10,1% TFA; градиент: 30-70% B в течение 27 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Вещество повторно очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 25-50% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 69 (11 мг, 0,021 ммоль, 21%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,86 мин, MS (ESI) m/z: 492,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,64 (t, J=9,0 Гц, 4H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,68 (br. s., 2H), 2,85 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,52 (br. s., 3H), 2,51 (br. s., 3H), 1,29 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 070: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-2",3",4",5"-тетрагидро-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



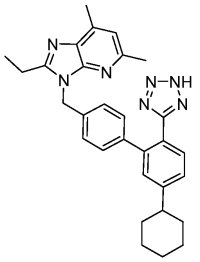
В сосуд для микроволнового облучения, содержащий $PdCl_2$(dppf) (2,00 мг, 2,74 мкмоль) и циклогекс-1-ен-1-илбороновую кислоту (6,90 мг, 0,055 ммоль), добавляли раствор промежуточного соединения

055c (20 мг, 0,027 ммоль) в толуоле (1 мл) с последующим добавлением этанола (250 мкл) и трифосфата калия (2 М вод., 34,2 мкл, 0,068 ммоль). N_2 барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин перед тем, как сосуд герметично закупоривали и нагревали при 120°C при микроволновом облучении в течение 30 мин. Раствор затем фильтровали через слой целита/$MgSO_4$, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в DCM (2 мл) и добавляли триэтилсилан (21,9 мкл, 0,137 ммоль) с последующим добавлением TFA (63,3 мкл, 0,821 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 070 (4,9 мг, 0,010 ммоль, 37%).

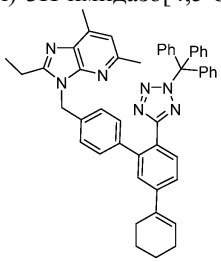
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,93 мин, MS (ESI) m/z: 490,4 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61-7,49 (m, 2H), 7,42 (br. s., 1H), 7,10-6,99 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,33 (br. s., 1H), 5,45 (br. s., 2H), 2,77 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,41 (br. s., 2H), 2,19 (br. s., 2H), 1,73 (br. s., 2H), 1,61 (br. s., 2H), 1,23 (t, J=7,0 Гц, 3H.

Пример 071: 3-((5'-циклогексил-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Промежуточное соединение 71a: 2-этил-5,7-диметил-3-((6'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-2",3",4",5"-тетрагидро-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



В сосуд для микроволнового облучения, содержащий $PdCl_2$(dppf) (3,00 мг, 4,11 мкмоль) и циклогекс-1-ен-1-илбороновую кислоту (10,34 мг, 0,082 ммоль), добавляли раствор промежуточного соединения 55c (30 мг, 0,041 ммоль) в толуоле (1 мл) с последующим добавлением этанола (250 мкл) и трифосфата калия (2 М вод., 51,3 мкл, 0,103 ммоль). N_2 барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин перед тем, как сосуд герметично закупоривали и нагревали при 120°C при микроволновом облучении в течение 30 мин. Раствор затем фильтровали через слой целита/$MgSO_4$ перед концентрированием в вакууме. Этот неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 12 г колонка с силикагелем, градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 71a (25 мг, 0,034 ммоль, 83% выход) в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,22 мин, MS (ESI) m/z: 732,3 $(M+H)^+$.

Пример 71.

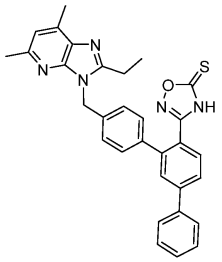
В колбу, содержащую промежуточное соединение 71a (25 мг, 0,034 ммоль), добавляли THF (2 мл). Добавляли палладий на углероде (Degussa, 3,63 мг, 3,42 мкмоль) и полученную суспензию продували водородом. Реакционную смесь энергично перемешивали при поддержании с помощью баллона атмосферы водорода. Через 6 ч добавляли этанол (1 мл). Через 18 чв реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Полученный раствор концентрировали в вакууме, затем растворяли в DCM (2 мл). Добавляли триэтилсилан (0,027 мл, 0,171 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,079 мл, 1,02 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-80% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 71 (5,7 мг, 0,012 ммоль, 34%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,96 мин, MS (ESI) m/z: 492,4 $(M+H)^+$.

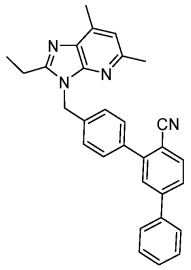
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,76 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,61 (t, J=11,4 Гц, 1H), 2,55 (s, 6H), 1,81 (t, J=14,9 Гц, 4H), 1,70 (d, J=11,9 Гц, 1H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,37 (q, J=12,4 Гц, 2H), 1,24 (m, 4H) (1 способный к обмену про-

тон не наблюдали).

Пример 72: 3-(4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион



Промежуточное соединение 72a: 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил

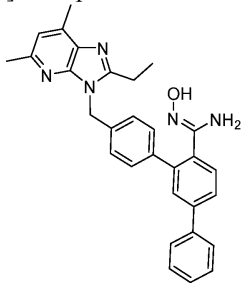


К раствору промежуточного соединения 001d (120 мг, 0,307 ммоль) и 3-бром-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (103 мг, 0,399 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли трифосфат калия (2 М вод., 0,460 мл, 0,920 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (22,4 мг, 0,031 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 24 г колонка с силикагелем, 30 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 72a (130 мг, 0,294 ммоль, 96%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,93 мин, MS (ESI) m/z: 443,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,69-7,58 (m, 4H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,84 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,37-1,31 (m, 3H).

Промежуточное соединение 72b: (Z)-4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N'-гидрокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксимидамид



В сосуд, содержащий гидроксиламингидрохлорид (56,5 мг, 0,813 ммоль) и гидроксид калия (38,0 мг, 0,678 ммоль), добавляли этанол (678 мкл). Смесь энергично перемешивали в течение 15 мин, затем суспензию добавляли непосредственно в сосуд, содержащий промежуточное соединение 72a (30 мг, 0,068 ммоль) в собственном растворе в этаноле (678 мкл). Сосуд герметично закупоривали и нагревали при 85°C. Через 16 ч нагревания добавляли еще 5 экв. гидроксиламина (24 мг) и нагревание продолжали в течение еще 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. NH_4Cl. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и фильтровали через целит с промыванием EtOAc. Органическую фазу концентрировали в вакууме и использовали непосредственно в следующей реакции в виде промежуточного соединения 72b (15 мг, 0,032 ммоль).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,72 мин, MS (ESI) m/z: 476,1 $(M+H)^+$.

Пример 72.

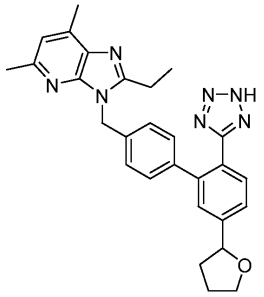
К раствору промежуточного соединения 72b (15 мг, 0,032 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DBU (0,024 мл, 0,158 ммоль) с последующим добавлением 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (28,1 мг, 0,158 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь гасили добавлением нескольких капель H_2O, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5

ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 72 (7,8 мг, 0,015 ммоль, 46%).

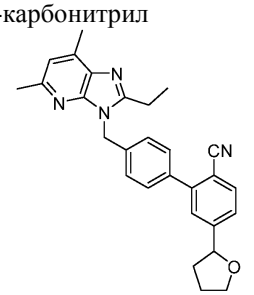
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,95 мин, MS (ESI) m/z: 518,3 $(M+H)^+$.

^1H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,58 (m, 4H), 7,55-7,35 (m, 3H), 7,33-6,92 (m, 6H), 5,50 (br. s., 2H), 2,82 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 73: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(тетрагидрофуран-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Промежуточное соединение 73a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

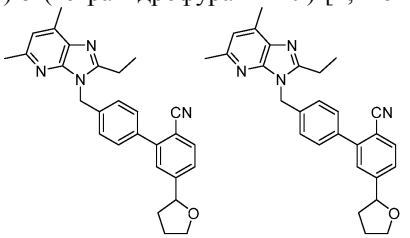


Промежуточное соединение 55a (100 мг, 0,225 ммоль), тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (78 мг, 0,674 ммоль), $[IR(DFCF_3PPY)_2(BPY)]PF_6$ (2,27 мг, 2,24 мкмоль), комплекс хлорида никеля (II) и диметилового эфира этиленгликоля (9,87 мг, 0,045 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридила (18,1 мг, 0,067 ммоль) и карбоната цезия (219 мг, 0,674 ммоль) растворяли в DMF (4,49 мл). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования N_2 в течение 20 мин, затем облучали с помощью 34 Вт лампы Blue LED. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным $NaHCO_3$, H_2O, затем насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 40 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-100% EtOAc в DCM) с получением промежуточного соединения 73a (42,3 мг, 0,097 ммоль, 43%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,82 мин, MS (ESI) m/z: 437,7 $(M+H)^+$.

^1H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (dd, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,97 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,23-4,05 (m, J=19,5, 7,7 Гц, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65-2,61 (m, 3H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,79 (br dd, J=12,2, 7,8 Гц, 1H), 1,42-1,34 (m, 3H).

Промежуточное соединение 73b & промежуточное соединение 73c: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 73a (42,3 мг, 0,097 ммоль) отделяли методом хиральной SFC (Regis Whelk-01, 21×250 мм, 5 мкм колонка; 20% MeOH/80% CO_2 подвижная фаза; 45 мл/мин, 150 бар, 40°C) с получением двух пиков, первым элюируется промежуточное соединение 73b (9,2 мг, 0,021 ммоль, 22%) в виде прозрачного стекловидного твердого вещества. Элюируемый вторым изомер Промежуточное соединение 73c (11,6 мг, 0,027 ммоль, 27%) в виде прозрачного стекловидного твердого вещества.

Пример 73.

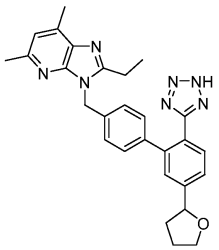
Проводили реакцию промежуточного соединения 73b (9 мг, 0,021 ммоль) с оксидом дибутилолова

(5,1 мг, 0,021 ммоль) и TMS-N_3 (27,4 мкл, 0,206 ммоль) аналогичным образом примеру 62 с получением соединения согласно примеру 73 (1,7 мг, 0,0034 ммоль, 17%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,73 мин, MS (ESI) m/z: 480,4 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,90 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 3,98 (q, J=7,1 Гц, 1H), 2,75 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,35 (br dd, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 1H), 1,28-1,13 (m, 3H), 1,00 (d, J=6,4 Гц, 1H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 74: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(тетрагидрофуран-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

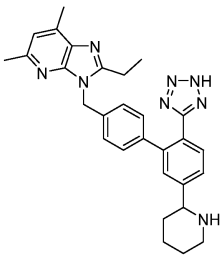


Проводили реакцию промежуточного соединения 73c (9 мг, 0,021 ммоль) с оксидом дибутилолова (6,3 мг, 0,025 ммоль) и TMS-N_3 (33,4 мкл, 0,252 ммоль) аналогичным образом примеру 62 с получением соединения согласно примеру 74 (5,9 мг, 0,012 ммоль, 47%).

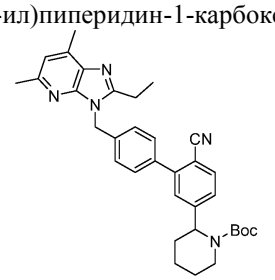
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,73 мин, MS (ESI) m/z: 480,4 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,90 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 3,98 (q, J=7,1 Гц, 1H), 2,75 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,35 (br dd, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 1H), 1,28-1,13 (m, 3H), 1,00 (d, J=6,4 Гц, 1H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 75: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(пиперидин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



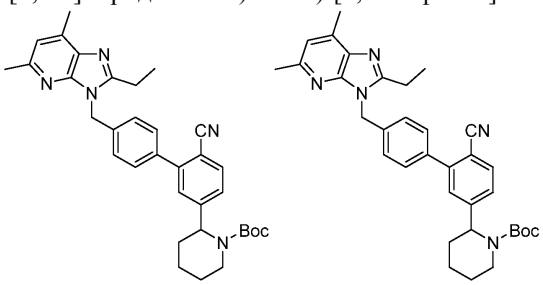
Промежуточное соединение 75a: трет-бутил-2-(6-циано-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Проводили реакцию промежуточного соединения 55a (150 мг, 0,337 ммоль) с Boc-L-пипеколиновой кислотой (232 мг, 1,01 ммоль) аналогичным образом промежуточному соединению 73a с получением промежуточного соединения 75a (195,2 мг, 0,355 ммоль).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,94 мин, MS (ESI) m/z: 550,8 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 75b & промежуточное соединение 75c: трет-бутил-2-(6-циано-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

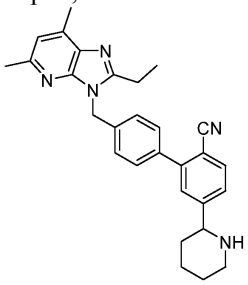


Промежуточное соединение 75a (317,4 мг, 0,577 ммоль) отделяли методом хиральной SFC (Regis

Whelk-01, 30×250 мм, 5 мкм колонка; 30% MeOH/70% CO_2 подвижная фаза; 85 мл/мин, 150 бар, 40°C) с получением двух пиков, первым элюируется промежуточное соединение 75b (72,4 мг, 0,132 ммоль, 23%) в виде прозрачного стекловидного твердого вещества. Элюируемый вторым изомер Промежуточное соединение 75c (80,2 мг, 0,146 ммоль, 25%) в виде прозрачного стекловидного твердого вещества. Аналитические данные для обоих энантиомеров: LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,94 мин, MS (ESI) m/z: 550,8 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,45 (br d, J=2,2 Гц, 1H), 4,08 (br d, J=14,6 Гц, 1H), 2,86 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,77 (td, J=12,9, 3,6 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 75d: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(пиперидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил, 2 TFA



Промежуточное соединение 75b (70 мг, 0,127 ммоль) растворяли в DCM (1,27 мл) и TFA (98 мкл, 1,27 ммоль). Через 18 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 75d. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,61 мин, MS (ESI) m/z: 450,4 $(M+H)^+$.

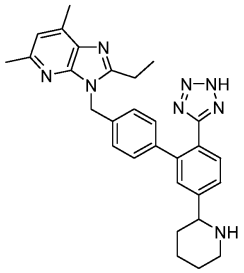
Пример 75.

Проводили реакцию промежуточного соединения 75d (10 мг, 0,022 ммоль) с оксидом дибутилолова (5,5 мг, 0,022 ммоль) и TMS-N_3 (29,5 мкл, 0,222 ммоль) аналогичным образом примеру 62 с получением соединения согласно примеру 75 (3,6 мг, 0,007 ммоль, 32%).

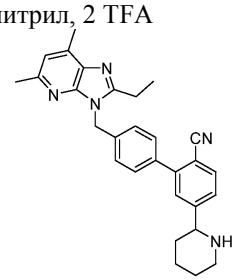
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,57 мин, MS (ESI) m/z: 493,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,56 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,06 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,00-6,91 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (br d, J=11,9 Гц, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,78 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,97 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 1,89-1,74 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,5 Гц, 3H) (2 способных к обмену протона не наблюдали).

Пример 76: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(пиперидин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Промежуточное соединение 76a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(пиперидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил, 2 TFA



Проводили реакцию промежуточного соединения 75c (80 мг, 0,146 ммоль) аналогичным образом промежуточному соединению 75d с получением промежуточного соединения 76a. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,61 мин, MS (ESI) m/z: 450,4 $(M+H)^+$.

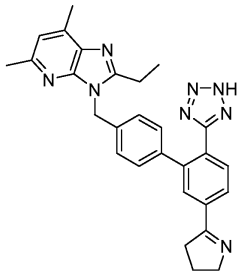
Пример 76.

Проводили реакцию промежуточного соединения 76a (10 мг, 0,022 ммоль) с оксидом дибутилолова (5,5 мг, 0,022 ммоль) и TMS-N_3 (29,5 мкл, 0,222 ммоль) аналогичным образом примеру 62 с получением соединения согласно примеру 76 (3,6 мг, 0,007 ммоль, 32%).

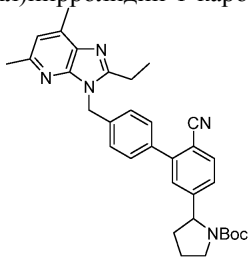
LC-MS (методика A2) Вр. удерж. = 0,57 мин, MS (ESI) m/z: 493,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,07 (br d, J=8,1 Гц, 2H), 6,99 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,58-3,27 (m, 3H), 2,77 (q, J=7,5 Гц, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,09-1,60 (m, 6H), 1,24 (t, J=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 77: 3-((5'-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



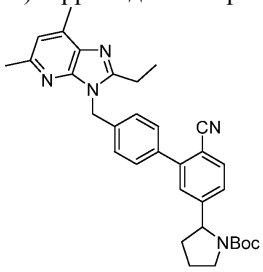
Промежуточное соединение 77a: трет-бутил-2-(6-циано-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Проводили реакцию промежуточного соединения 55a (150 мг, 0,337 ммоль) с 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (217 мг, 1,01 ммоль) аналогичным образом промежуточному соединению 73a с получением промежуточного соединения 77a (66,3 мг, 0,124 ммоль).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,88 мин, MS (ESI) m/z: 536,8 $(M+H)^+$.

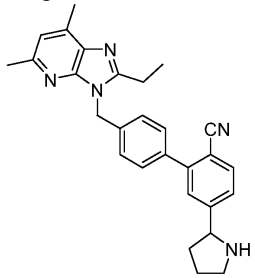
Промежуточное соединение 77b: трет-бутил-2-(6-циано-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 77a (289,3 мг, 0,541 ммоль) отделяли методом хиральной SFC (Regis Whelk-01, 30×250 мм, 5 мкм колонка; 30% MeOH/70% CO_2 подвижная фаза; 85 мл/мин, 150 бар, 40°C) с получением двух пиков, первым элюируется промежуточное соединение 77b (122,1 мг, 0,228 ммоль, 42%) в виде прозрачного стекловидного твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,89 мин, MS (ESI) m/z: 536,5 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,03-4,77 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 2H), 2,85 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,37 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 77c: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(пирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил, 2 TFA



Проводили реакцию промежуточного соединения 77b (110 мг, 0,205 ммоль) аналогичным образом промежуточному соединению 75d с получением промежуточного соединения 77c. LC-MS (методика A2):

Вр. удерж. = 0,59 мин, MS (ESI) m/z: 436,3 $(M+H)^+$.

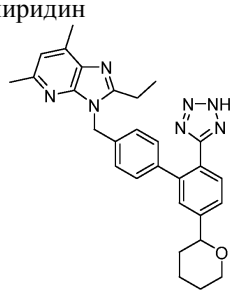
Пример 77.

Промежуточное соединение 77b (13 мг, 0,030 ммоль) проводили реакцию с оксидом дибутилолова (7,4 мг, 0,030 ммоль) и TMS-N_3 (39,6 мкл, 0,298 ммоль) аналогичным образом примеру 62 с сопутствующим частичным окислением с получением соединения согласно примеру 77 (3,7 мг, 0,008 ммоль, 26%).

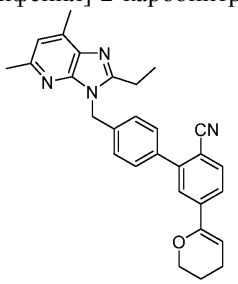
LC-MS (методика A1): Вр. удерж. = 1,20 мин, MS (ESI) m/z: 411,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-6,99 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,04-3,93 (m, 2H), 2,98 (br t, J=7,8 Гц, 2H), 2,77 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,23 (br t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 78: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Промежуточное соединение 78a: 5-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

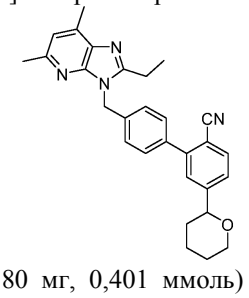


Промежуточное соединение 055a (215 мг, 0,536 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (338 мг, 1,61 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения XPHOS (42,2 мг, 0,054 ммоль) растворяли в толуоле (4,29 мл), этаноле (1,07 мл) и растворе трифосфата калия (536 мкл, 1,07 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин и нагревали при 100°C. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит/Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 40 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 78a (182,8 мг, 0,408 ммоль, 76%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,91 мин, MS (ESI) m/z: 449,2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75-7,57 (m, 3H), 7,51 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,62-5,50 (m, 3H), 4,25-4,15 (m, 2H), 2,86 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,37 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 78b: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



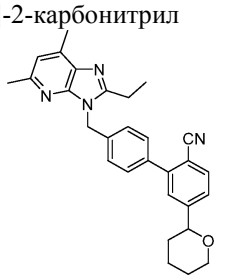
Промежуточное соединение 78a (180 мг, 0,401 ммоль) и палладий на углероде (42,7 мг, 0,040 ммоль) растворяли в MeOH (8,03 мкл). Реакционную смесь барботировали водородом (0,809 мг, 0,401 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 78b (180,3 мг, 0,400 ммоль, 100%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,89 мин, MS (ESI) m/z: 451,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,98 (br dd, J=4,1, 2,2 Гц, 1H), 1,89 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 1,75-1,64 (m,

4H), 1,37 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 78c: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 78b (180 мг, 0,399 ммоль) отделяли методом хиральной SFC (Chiralcel OJ-H, 21×250 мм, 5 мкм колонка; 20% MeOH/80% CO_2 подвижная фаза; 45 мл/мин, 120 бар, 40°C) с получением двух пиков, первым элюируется промежуточное соединение 78c (65,9 мг, 0,146 ммоль, 37%).

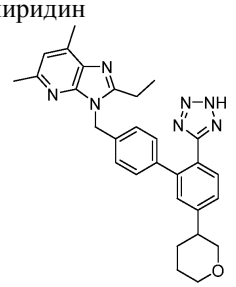
Пример 78.

Проводили реакцию промежуточного соединения 78c (65,9 мг, 0,146 ммоль) с оксидом дибутилолова (72,8 мг, 0,293 ммоль) и TMS-N3 (97 мкл, 0,731 ммоль) аналогичным образом примеру 62 с получением соединения согласно примеру 78 (63,7 мг, 0,129 ммоль, 85%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,81 мин, MS (ESI) m/z: 494,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,04 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,45 (br d, J=11,1 Гц, 1H), 4,04 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 3,17 (br d, J=3,3 Гц, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,21 (br t, J=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

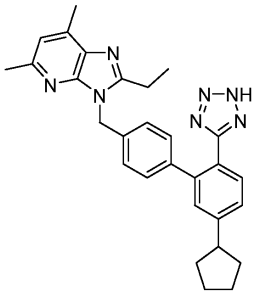
Пример 79: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



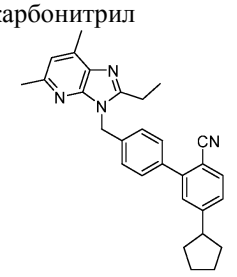
Пример 79 получали аналогичным образом примеру 78. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,75 мин, MS (ESI) m/z: 494,2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,52 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,42 (br t, J=10,7 Гц, 1H), 2,87 (br t, J=10,9 Гц, 1H), 2,78 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,58-2,49 (m, 6H), 1,99 (br d, J=12,5 Гц, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,67 (br d, J=3,4 Гц, 2H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 4H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 80: 3-((5'-циклопентил-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Промежуточное соединение 80a: 5-циклопентил-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 55a (50 мг, 0,112 ммоль), бромциклопентан (18,8 мкл, 0,168 ммоль), $[IR(DFCF_3PPY)_2(BPY)]PF_6$ (1,13 мг, 1,12 мкмоль), трис(триметилсилил)силан (34,6 мкл, 0,112 ммоль), Na_2CO_3 (23,8 мг, 0,225 ммоль), аддукт хлорида никеля и диметоксиэтана (2,47 мг, 0,011 ммоль) и 4,4'-дитрет-бутил-2,2'-дипиридил (3,01 мг, 0,011 ммоль) растворяли в DME (2,24 мл). Раствор дегазировали N_2 в течение 10 мин. Смесь затем герметично закупоривали и облучали с помощью 34 Вт лампы Blue LED. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 12 г колонка с силикагелем, 17 мин градиент 0-100% EtOAc в DCM) с получением промежуточного соединения 80a (58,6 мг, 0,135 ммоль), загрязненного дес-бром продуктом и который использовали непосредственно в следующей реакции. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,99 мин, MS (ESI) m/z: 435,2 $(M+H)^+$.

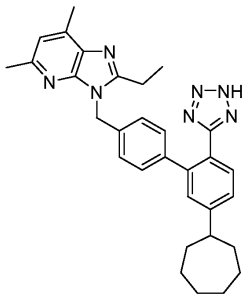
Пример 80.

Проводили реакцию промежуточного соединения 80a (58,6 мг, 0,135 ммоль) с оксидом дибутилолова (67,1 мг, 0,270 ммоль) и TMS-N3 (89 мкл, 0,674 ммоль) аналогичным образом примеру 62 с получением соединения согласно примеру 80 (8,8 мг, 0,018 ммоль, 13%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,88 мин, MS (ESI) m/z: 478,2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62-7,51 (m, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,05 (br s, 4H), 6,97 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,09 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 2,76 (br d, J=5,2 Гц, 2H), 2,62-2,48 (m, 6H), 2,06 (br s, 2H), 1,78 (br s, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H), 1,22 (br s, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

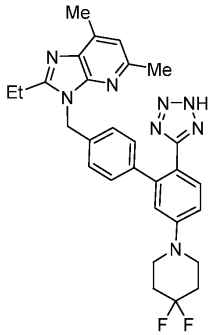
Пример 81: 3-((5'-циклогептил-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



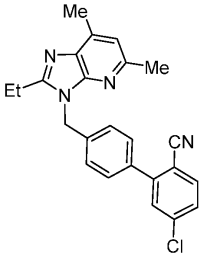
Соединение согласно примеру 81 получали аналогичным образом примеру 80. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,96 мин, MS (ESI) m/z: 506,2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,77 (q, J=7,4 Гц, 3H), 2,56 (s, 6H), 1,86 (br s, 2H), 1,81-1,63 (m, 6H), 1,62-1,49 (m, 4H), 1,23 (br t, J=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 82: 3-((5'-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Промежуточное соединение 82a: 5-хлор-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

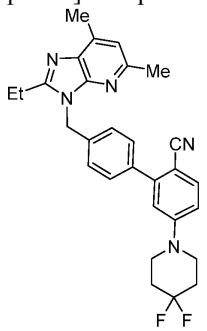


В сосуд для микроволнового облучения, содержащий $PdCl_2$(dppf) (0,224 г, 0,307 ммоль), промежуточное соединение 001d (1,200 г, 3,07 ммоль) и 4-хлор-2-йодбензонитрил (1,050 г, 3,99 ммоль), добавляли толуол (12,27 мл) с последующим добавлением этанола (3,07 мл) и K_3PO_4 (2 М, вод.) (3,07 мл, 6,13 ммоль). N_2 барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин перед тем, как сосуд герметично

закупоривали и нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гекс.) с получением промежуточного соединения 82a (0,852 г, 2,125 ммоль, 69,3% выход) в виде желтого масла. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,83 мин, MS (ESI) m/z: 401,4 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 4H), 7,26 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,84 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 82b: 5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



В сосуд, содержащий промежуточное соединение 82a (0,050 г, 0,125 ммоль), добавляли предкатализатор 2-го поколения RuPhos (9,69 мг, 0,012 ммоль) с последующим добавлением трет-бутоксида натрия (0,072 г, 0,748 ммоль). Затем добавляли THF (3 мл) с последующим добавлением 4,4-дифторпиперидина (0,015 г, 0,125 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали на ISCO с использованием 24 г колонки, элюируя с 0-100% EtOAc в гексанах, с получением промежуточного соединения 82b (0,061 г, 0,126 ммоль, 100% выход).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,85 мин, MS (ESI) m/z: 486,7 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,62-3,47 (m, 4H), 2,85 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 4H), 1,37 (t, J=7,5 Гц, 3H).

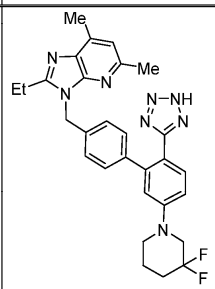
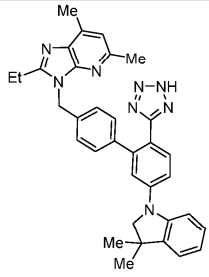
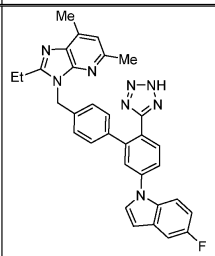
Пример 82: 3-((5'-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

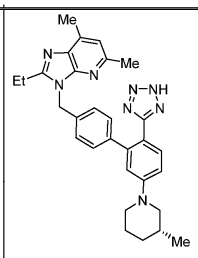
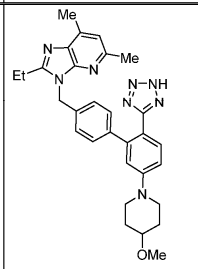
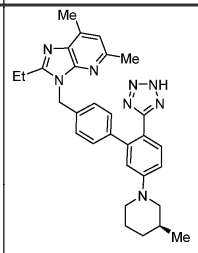
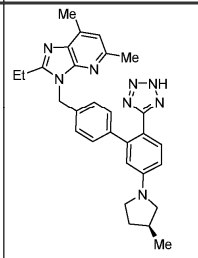
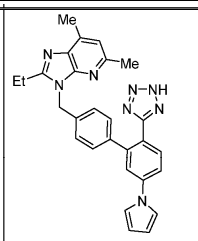
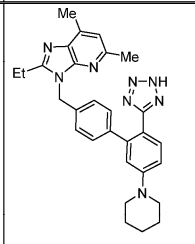
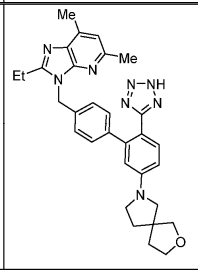
В сосуд, содержащий промежуточное соединение 82b (0,061 г, 0,126 ммоль), добавляли оксид дибутилолова (0,063 г, 0,251 ммоль) и толуол (3 мл) с последующим добавлением TMS-N_3 (0,083 мл, 0,628 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C за взрывозащитным экраном в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и CAN (10% водный) (0,689 г, 1,256 ммоль). Раствор добавляли для гашения оставшегося TMSN3 до прекращения газообразования. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия и концентрировали. Очищали методом препаративной HPLC с использованием растворителя A: 10% MeOH/90% H_2O/0,1% TFA и растворителя B 90% MeOH/10% H_2O/0,1% TFA на Phenomenex AXIA C18 30×100 мм с 10 мин градиентом и временем удерживания 5 мин при скорости элюции 40 мл/мин с получением соединения согласно примеру 82 (13,37 мг, 0,024 ммоль, 19,29% выход).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,86 мин, MS (ESI) m/z: 529,4 $(M+H)^+$.

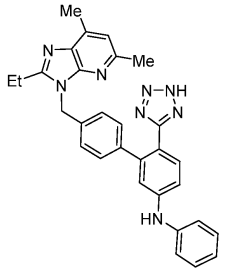
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,15 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,06 (s, 4H), 6,99 (br s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,77 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,51-2,49 (m, 6H), 2,09-1,98 (m, 4H), 1,23 (br t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Соединения, указанные в таблице ниже, синтезировали в соответствии с теми же методиками, которые использовали для получения соединения согласно примеру 82.

Пр. #	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M + H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR
83		528,612	529,2; 0,78 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,02 (dd, *J*=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,55 (t, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 2H), 2,60 (d, *J*=7,5 Гц, 6H), 2,14 - 1,96 (m, 4H), 1,36 (t, *J*=7,6 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
84		554,291	555,6; 0,90 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,57 (br d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,34 (br d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,21 (br dd, *J*=15,7, 7,5 Гц, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 7,02 (br d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,81 (br t, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (br t, *J*=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
85		542,609	543,9; 0,87 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,78 (br d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (dd, *J*=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,11 - 6,98 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,72 (d, *J*=3,1 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,67 (br s, 6H), 2,76 (br d, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,21 (br t, *J*=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

86		506,645	507,3; 0,78 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,03 (br s, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,53 (br s, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,18 (br t, *J*=8,1 Гц, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,52 (br d, *J*=12,8 Гц, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,00 (d, *J*=6,1 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
87		522,644	523,6; 0,72 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,04 (br s, 2H), 2,92 (q, *J*=7,2 Гц, 4H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,52 - 2,51 (m, 6H), 1,90 (br d, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,21 (t, *J*=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
88		506,645	507,3; 0,78 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,37 (m, 1H), 7,03 (br s, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,53 (br s, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,18 (br t, *J*=8,1 Гц, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,52 (br d, *J*=12,8 Гц, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,00 (d, *J*=6,1 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
89		492,618	493,7; 0,82 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,38 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,97 (br d, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,56 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,39 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,28 (br d, *J*=8,5 Гц, 1H), 2,93 - 2,69 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,40 - 2,05 (m, 2H), 1,59 (br dd, *J*=11,9, 8,5 Гц, 1H), 1,26 (t, *J*=7,4 Гц, 3H), 1,08 (d, *J*=6,6 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
90		474,572	475,3; 0,77 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,54 (br s, 2H), 7,14 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,07 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,78 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,55 - 2,54 (m, 3H), 2,51 - 2,50 (m, 3H), 1,24 (br d, *J*=3,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
91		492,631	493,2; 0,73 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42 (br d, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,03 (br d, *J*=12,1 Гц, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (br s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,27 (br s, 2H), 2,77 (q, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 - 2,52 (m, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,57 (br s, 6H), 1,23 (br t, *J*=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
92		534,668	535,2; 0,75 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,06 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (br d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,82 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,78 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,50 - 2,47 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,25 (t, *J*=7,5 Гц, 5H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

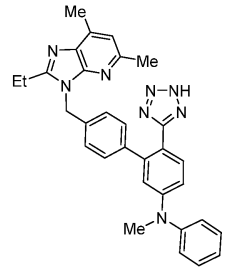
Пример 93: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N-фенил-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



Анилин (0,012 г, 0,123 ммоль), предкатализатор 3-го поколения BrettPhos (7,44 мг, 8,21 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (15,78 мг, 0,164 ммоль) вносили в реакционную колбу. Промежуточное соединение 001j (0,030 г, 0,041 ммоль) растворяли в THF (0,8 мл) и добавляли к реакционной смеси. Колбу выпаривали и обратно наполняли N_2 и перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь пропускали через 0,45 мкм шприцевые фильтры и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (1,0 мл). Добавляли триэтилсилан (0,030 мл, 0,185 ммоль) и TFA (0,089 мл, 1,150 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Раствор концентрировали и растворяли в 1,8 мл DMF. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 20-100% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 93 (0,007 г, 0,014 ммоль, 34%): LC-MS (методика A1): Вр. удерж. = 1,54 мин, MS (ESI) m/z: 501,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,47 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 3H), 7,09-7,00 (m, 5H), 6,96-6,90 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,47 (br s, 1H), 2,76 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,51 (br s, 6H), 1,21 (br t, J=7,3 Гц, 3H).

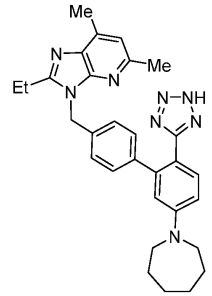
Пример 94: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N-метил-N-фенил-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



Синтезировали аналогичным образом примеру 93 с использованием промежуточного соединения 001j (0,030 г, 0,041 ммоль) и N-метиланилина (0,013 г, 0,123 ммоль) с получением соединения согласно примеру 94 (0,0023 г, 0,0045 ммоль, 11%): LC-MS (методика A1): Вр. удерж. = 1,77 мин, MS (ESI) m/z: 515,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,46-7,36 (m, 3H), 7,23 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,15 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 6,97 (br d, J=17,4 Гц, 5H), 6,90 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 6,77 (br s, 1H), 5,41 (br s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,73 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 2,49 (br d, J=4,9 Гц, 6H), 1,18 (br t, J=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

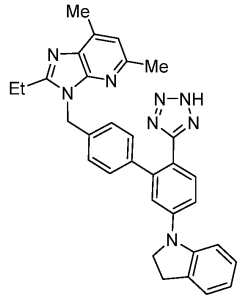
Пример 95: 3-((5'-(азепан-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Синтезировали аналогичным образом примеру 93 с использованием промежуточного соединения 001j (0,030 г, 0,041 ммоль) и азепана (0,012 г, 0,123 ммоль) с получением соединения согласно примеру 95 (0,0015 г, 0,0030 ммоль, 5,9%): LC-MS (методика A1): Вр. удерж. = 1,74 мин, MS (ESI) m/z: 507,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,53-3,46 (m, 4H), 2,78 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,50-2,49 (m, 6H), 1,72 (br s, 4H), 1,47 (br s, 4H), 1,23 (br t, J=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

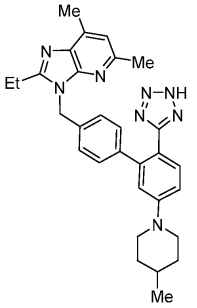
Пример 96: 2-этил-3-((5'-(индолин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Синтезировали аналогичным образом примеру 93 с использованием промежуточного соединения 001j (0,025 г, 0,034 ммоль), индолина (0,012 г, 0,103 ммоль) и предкатализатора 2-го поколения XPHOS (0,0027 г, 0,0003 ммоль) с получением соединения согласно примеру 96 (0,009 г, 0,017 ммоль, 50%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,90 мин, MS (ESI) m/z: 527,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,30-7,18 (m, 4H), 7,18-7,08 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 6,81 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,04 (t, J=8,2 Гц, 2H), 3,13 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,90 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,24 (t, J=7,5 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

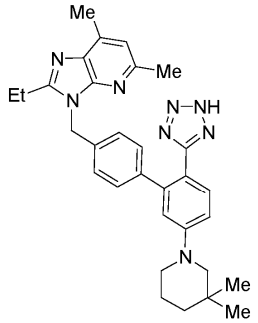
Пример 97: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(4-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Синтезировали аналогичным образом примеру 93 с использованием промежуточного соединения 001j (0,030 г, 0,041 ммоль), 4-метилпиперидина (0,012 г, 0,123 ммоль) и предкатализатора 3-го поколения tBuXPhos (0,0036 г, 0,0004 ммоль) с получением соединения согласно примеру 97 (0,013 г, 0,026 ммоль, 64%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,88 мин, MS (ESI) m/z: 507,4 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (br. s., 1H), 5,44 (s, 2H), 3,85 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,55-2,54 (m, 6H), 1,67 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,55 (br. s., 1H), 1,27-1,11 (m, 5H), 0,92 (d, J=6,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 98: 3-((5'-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



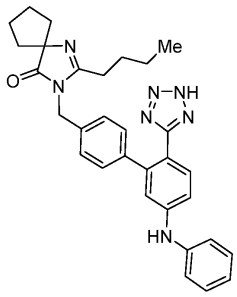
3-((5'-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2'-(2*H*-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин

Синтезировали аналогичным образом примеру 93 с использованием промежуточного соединения 001j (0,030 г, 0,041 ммоль), 3,3-диметилпиперидина (0,009 г, 0,082 ммоль) и предкатализатора 3-го поколения tBuXPhos (0,0036 г, 0,0004 ммоль) с получением соединения согласно примеру 98 (0,006 г, 0,001 ммоль, 25%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,94 мин, MS (ESI) m/z: 521,4 $(M+H)^+$.

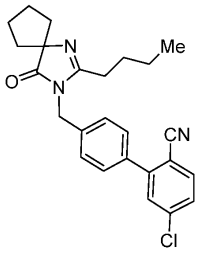
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,09-7,03 (m,

3H), 6,85 (br s, 1H), 5,55 (br s, 2H), 3,24 (br s, 2H), 3,02 (br s, 2H), 2,94 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 2,57-2,55 (m, 6H), 1,63 (br s, 2H), 1,37 (br s, 2H), 1,25 (br t, J=7,2 Гц, 3H), 0,94 (s, 6H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 99: 2-бутил-3-((5'-(фениламино)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



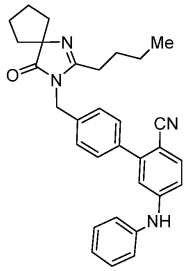
Промежуточное соединение 99a: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



В сосуд для микроволнового облучения, содержащий $PdCl_2$(dppf) (0,196 г, 0,268 ммоль), промежуточное соединение 033a (1,1 г, 2,68 ммоль) и 4-хлор-2-йодбензонитрил (0,918 г, 3,48 ммоль), добавляли толуол (10,72 мл) с последующим добавлением этанола (2,68 мл) и K_3PO_4 (2 М, вод.) (2,68 мл, 5,36 ммоль). N_2 барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин перед тем, как сосуд герметично закупоривали и нагревали при 120°C при микроволновом облучении в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 99a (0,789 г, 1,879 ммоль, 70,1% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,95 мин, MS (ESI) m/z: 420,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,46 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 6H), 1,86 (dd, J=7,0, 4,6 Гц, 2H), 1,61 (d, J=7,7 Гц, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 99b: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(фениламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



В сосуд, содержащий промежуточное соединение 99a (100 мг, 0,238 ммоль), добавляли предкатализатор 2-го поколения RuPhos (18,50 мг, 0,024 ммоль) с последующим добавлением трет-бутоксида натрия (137 мг, 1,429 ммоль). Затем добавляли THF (3 мл) с последующим добавлением анилина (66,5 мг, 0,714 ммоль). Реакционный сосуд дегазировали N_2 в течение 5 мин, герметично закупоривали и нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит, концентрировали на целите для сухой загрузке и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 99b (95 мг, 0,199 ммоль, 84% выход) в виде бесцветного масла. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,07 мин, MS (ESI) m/z: 477,4.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,21 (dd, J=8,5, 0,8 Гц, 2H), 7,15 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 6H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,62 (t, J=7,7 Гц, 2H), 1,37 (dd, J=15,0, 7,5 Гц, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Гц, 3H).

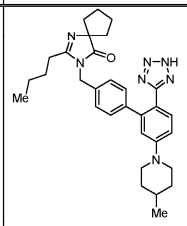
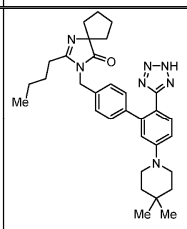
Пример 99: 2-бутил-3-((5'-(фениламино)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

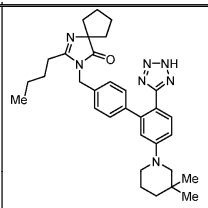
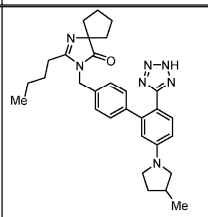
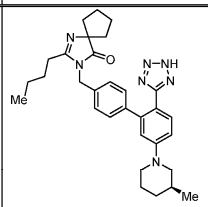
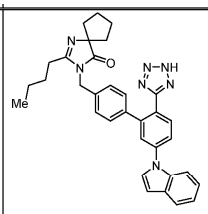
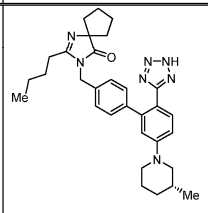
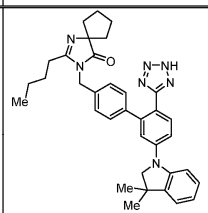
В сосуд, содержащий промежуточное соединение 99b (95 мг, 0,199 ммоль), добавляли оксид дибутилолова (99 мг, 0,399 ммоль) и толуол (5 мл) с последующим добавлением TMS-N_3 (0,265 мл, 1,993 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 110°C за взрывозащитным экраном. Через 16 ч нагревания реакционную смесь охлаждали до к.т. и MeOH добавляли для солюбилизации раствора. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и раствор CAN (10% водный) (1093 мг, 1,993 ммоль) добавляли для гашения оставшегося $TMSN_3$ до прекращения газообразования. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в DMF и неочищенное вещество очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 99 (5,4 мг, 10,29 мкмоль, 5,16% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,98 мин, MS (ESI) m/z: 520,4.

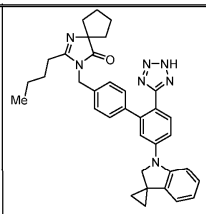
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (br. s., 1H), 7,48 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 3H), 7,10-7,03 (m, 5H), 6,95 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,28 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,91-1,76 (m, 6H), 1,66 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,43 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Один способный к обмену протон не наблюдали.

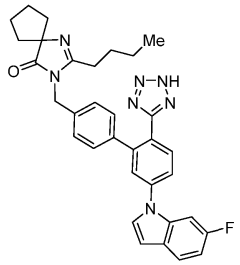
Соединения, указанные в таблице ниже, синтезировали в соответствии с теми же методиками, которые использовали для получения соединения согласно примеру 99.

Пр. #	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR
100		525,322	526,5; 1,08 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,42 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,02 (d, *J*=7,9 Гц, 3H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,81 (d, *J*=12,2 Гц, 2H), 2,75 (d, *J*=12,8 Гц, 2H), 2,30 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 6H), 1,72 - 1,63 (m, 4H), 1,55 (br. s., 1H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,31 - 1,16 (m, 4H), 0,93 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,80 (t, *J*=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
101		539,714	540,5; 1,07 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,01 (d, *J*=7,9 Гц, 3H), 6,84 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,26 (br. s., 4H), 2,29 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 6H), 1,66 (d, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,42 (br. s., 4H), 1,31 - 1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H), 0,78 (t, *J*=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

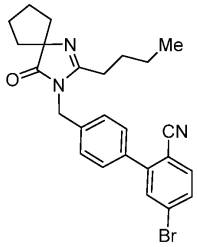
102		539,714	540,5; 1,17 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,40 (br s, 1H), 7,05 (br d, J=15,7 Гц, 5H), 6,85 (br s, 1H), 4,66 (br s, 2H), 3,56 (br s, 4H), 3,23 (br s, 2H), 2,29 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 8H), 1,64 (br s, 4H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 0,95 (s, 6H), 0,79 (br t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
103		511,661	512,5; 0,86 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,45 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,66 (dd, J=8,63 Гц, 2,23 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,37 - 2,63 (m, 3H), 2,42 - 2,05 (m, 3H), 1,87 (d, J=7,0 Гц, 9H), 1,56 - 1,46 (m, 3H), 1,35 - 1,23 (m, 3H), 1,09 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,82 (t, J=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
104		525,688	526,5; 0,85 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,42 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (d, J=8,1 Гц, 3H), 6,84 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,90 - 3,72 (m, 4H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,42 (t, J=11,5 Гц, 1H), 2,29 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 6H), 1,66 (d, J=7,4 Гц, 4H), 1,47 - 1,40 (m, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 2H), 1,07 (d, J=11,9 Гц, 1H), 0,90 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,78 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
105		543,677	544,3; 1,86 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,15 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,73 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,82 - 3,61 (m, 4H), 2,30 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,90 - 1,74 (m, 6H), 1,65 (br. s., 2H), 1,45 (br. s., 2H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
106		525,688	526,6; 0,85 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,06 (q, J=8,0 Гц, 5H), 6,88 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,29 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 6H), 1,66 (d, J=7,6 Гц, 4H), 1,47 - 1,41 (m, 2H), 1,25 (td, J=14,6, 7,0 Гц, 8H), 1,15 (t, J=7,3 Гц, 1H), 0,85 (br. s., 3H), 0,78 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
107		573,730	574,7; 0,94 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,18 (d, J=11,9 Гц, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,86 (t, J=7,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,30 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 6H), 1,66 (br. s., 2H), 1,45 (d, J=7,3 Гц, 2H), 1,36 - 1,18 (m, 10H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

108		571,306	572,3; 0,96 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,99 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 6,82 - 6,66 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,33 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,84 (br d, J=8,5 Гц, 6H), 1,68 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,28 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 1,09 (br s, 1H), 1,04 (br s, 1H), 1,01 (d, J=6,1 Гц, 2H), 0,81 (br t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

Пример 109: 2-бутил-3-((5'-(6-фтор-1H-индол-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



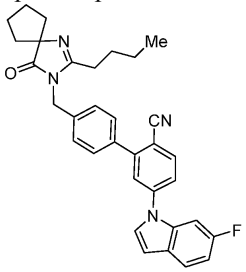
Промежуточное соединение 109a: 5-бром-4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



В сосуд для микроволнового облучения, содержащий $PdCl_2$(dppf) (0,196 г, 0,268 ммоль), промежуточное соединение 033a (1,00 г, 2,44 ммоль) и 4-бром-2-йодбензонитрил (0,975 г, 3,17 ммоль), добавляли толуол (9,75 мл) с последующим добавлением этанола (2,44 мл) и K_3PO_4 (2 M, вод.) (2,44 мл, 4,87 ммоль). N_2 барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин перед тем, как сосуд герметично закупоривали и нагревали при 120°C при микроволновом облучении в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 109a (0,906 г, 1,95 ммоль, 80% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,87 мин, MS (ESI) m/z: 464,6 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70-7,68 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,02 (br d, J=4,6 Гц, 6H), 1,86 (br s, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 109b: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(6-фтор-1H-индол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



В сосуд, содержащий промежуточное соединение 109a (0,050 г, 0,108 ммоль), 6-фтор-1H-индол (0,044 г, 0,323 ммоль), йодид меди(I) (10,25 мг, 0,054 ммоль), карбонат калия (0,074 г, 0,538 ммоль) и L-пролин (0,012 г, 0,108 ммоль), добавляли DMSO (2,153 мл). Смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат промывали H_2O x3, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Реакционную смесь очищали на ISCO с использованием 24 г колонки, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением промежуточного соединения 109b (0,031 г, 0,060 ммоль, 55,5% выход).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,96 мин, MS (ESI) m/z: 519,8 $(M+H)^+$.

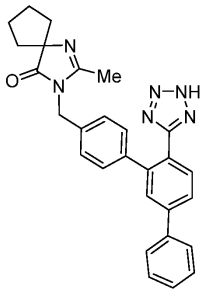
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,68-7,50 (m, 5H), 7,40-7,29 (m, 4H), 7,06-6,96 (m, 1H), 6,76 (dd, J=3,4, 0,8 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 6H), 1,87 (td, J=4,3, 1,3 Гц, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,94-0,88 (m, 3H).

Пример 109: 2-бутил-3-((5'-(фениламино)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

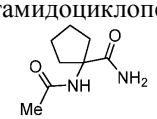
Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 109b (0,031 г, 0,060 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 109 (13,1 мг, 0,023 ммоль, 39,0% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,87 мин, MS (ESI) m/z: 562,8 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, J=9,7 Гц, 3H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,47 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=7,8 Гц, 2H), 7,09 (br d, J=7,8 Гц, 2H), 7,04 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 6,78 (br d, J=3,0 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,29 (br t, J=7,4 Гц, 2H), 1,82 (br d, J=10,0 Гц, 6H), 1,67 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 1,52 (br d, J=6,9 Гц, 2H), 1,24-1,18 (m, 2H), 0,75 (br t, J=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 110: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-метил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



Промежуточное соединение 110a: 1-ацетамидоциклопентан-1-карбоксамид

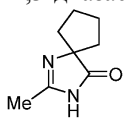


К раствору 1-аминоциклопентан-1-карбоксамида (1,15 г, 8,97 ммоль) и DCM (32 мл) добавляли уксусный ангидрид (1,191 г, 11,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии. Промежуточное соединение 110a (1,53 г, 8,99 ммоль, 100% выход).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,43 мин, MS (ESI) m/z: 171,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,09-6,89 (m, 1H), 5,72 (br s, 1H), 5,38-5,19 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 5H), 1,86-1,75 (m, 4H).

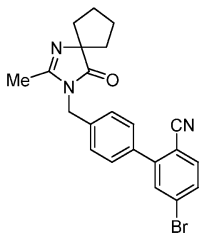
Промежуточное соединение 110b: 2-метил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



К раствору промежуточного соединения 110a (1,53 г, 8,99 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 3,0 н NaOH (23,97 мл, 71,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и смесь подкисляли 1,0 н HCl до pH 6-7 и экстрагировали добавлением DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения 110b (0,162 г, 1,064 ммоль, 11,84% выход). Это вещество использовали на следующей стадии без очистки. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,44 мин, MS (ESI) m/z: 153,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,02-1,92 (m, 6H), 1,86-1,80 (m, 2H).

Промежуточное соединение 110c: 5-бром-4'-((2-метил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

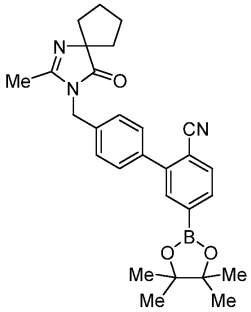


Промежуточное соединение 110b (0,162 г, 1,064 ммоль) растворяли в DMF (2,129 мл). Добавляли NaH (0,106 г, 2,66 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Добавляли промежуточное соединение I-002 (0,448 г, 1,277 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным NH_4Cl, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 80 г колонка с силикагелем, 36 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 110c (0,310 г, 0,734 ммоль, 69,0% выход).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. =0,84 мин, MS (ESI) m/z: 422,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61-7,59 (m, 1H), 7,54 (dd, J=2,8, 1,2 Гц, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 6H), 1,76 (br dd, J=7,3, 5,3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 110d: 4'-((2-метил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

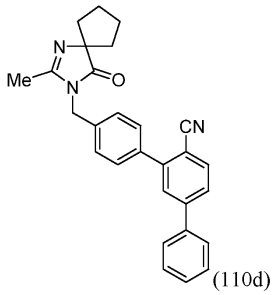


Промежуточное соединение 110c (0,315 г, 0,834 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,423 г, 1,667 ммоль), XPhos (0,040 г, 0,083 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,076 г, 0,083 ммоль) и KOAc (0,409 г, 4,17 ммоль) растворяли в диоксане (8,34 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 24 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-100% EtOAc в DCM) с получением промежуточного соединения 110d (0,300 г, 0,639 ммоль, 77%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,68 мин, MS (ESI) m/z: 388,1 $(M+H)^+$ для бороновой кислоты.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 6H), 1,84 (br d, J=4,0 Гц, 2H), 1,29 (s, 12H).

Промежуточное соединение 110e: 4"-((2-метил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(110d)

Промежуточное соединение 110d (40 мг, 0,085 ммоль), бромбензол (40,1 мг, 0,256 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения XPHOS (6,70 мг, 8,52 мкмоль) растворяли в толуоле (1363 мкл), EtOH (341 мкл) и добавляли 2M трифосфата калия (85 мкл, 0,170 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество использовали в неизменном виде без дальнейшей очистки в следующей реакции. Промежуточное соединение 110e (36 мг, 0,086 ммоль, 101% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,92 мин, MS (ESI) m/z: 420,1 $(M+H)^+$.

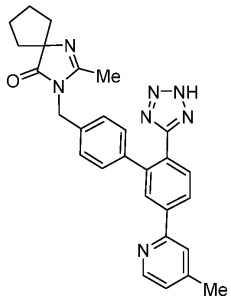
Пример 110: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-метил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 110e (0,040 г, 0,095 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 12-56% B в течение 23 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 110 (1,2 мг, 2,491 мкмоль, 2,61% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,83 мин, MS (ESI) m/z: 463,2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,06 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,88-

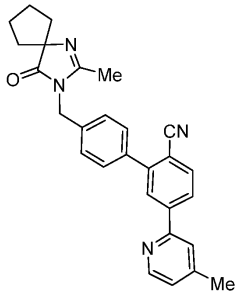
1,79 (m, 6H), 1,69 (br d, J=7,3 Гц, 2H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 111: 2-метил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 111)

Промежуточное соединение 111a: 4'-((2-метил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(111a)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения 110d (0,040 г, 0,085 ммоль) и 2-бром-4-метилпиридина (0,044 г, 0,256 ммоль) с получением промежуточного соединения 111a (0,037 г, 0,085 ммоль, 100%).

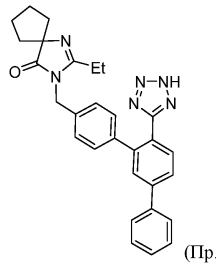
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,72 мин, MS (ESI) m/z: 435,2 $(M+H)^+$.

Пример 111: 2-метил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 111a (0,040 г, 0,092 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 2-42% B в течение 23 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 111: LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,61 мин, MS (ESI) m/z: 478,3 $(M+H)^+$.

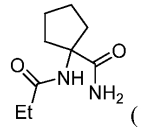
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,19 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,24 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 6H), 1,68 (br s, 2H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 112: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр.,112)

Промежуточное соединение 112a: 1-пропионамидоциклопентан-1-карбоксамид



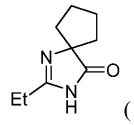
(112a)

К раствору 1-аминоциклопентан-1-карбоксамида (1,00 г, 7,80 ммоль) в DCM (16 мл) добавляли TEA (2,72 мл, 19,50 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. К перемешиваемому раствору по каплям добавляли пропионилхлорид (1,011 г, 10,92 ммоль) в DCM (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и DCM. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали

насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением промежуточного соединения 112a (0,586 г, 3,18 ммоль, 40,8% выход) в виде твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. =0,46 мин, MS (ESI) m/z: 185,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,37-9,15 (m, 2H), 8,71 (br d, J=0,9 Гц, 1H), 2,42 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,39-2,29 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 3H).

Промежуточное соединение 112b: 2-этил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он

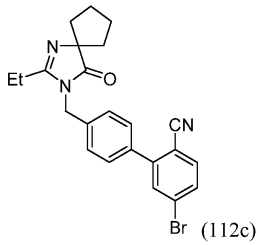

(112b)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110b с использованием промежуточного соединения 112a (0,586 г, 3,18 ммоль) с получением промежуточного соединения 112b (0,445 г, 2,68 ммоль, 84%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,46 мин, MS (ESI) m/z: 167,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,53 (br s, 1H), 2,42 (q, J=7,7 Гц, 2H), 1,82 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 1,77-1,70 (m, 6H), 1,18 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 112c: 5-бром-4'-((2-этил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

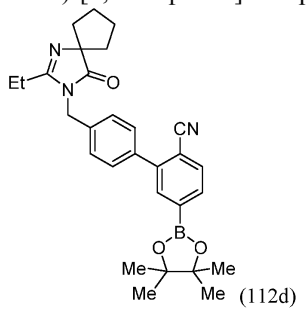

(112c)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110c с использованием промежуточного соединения 112b (0,176 г, 1,059 ммоль) и промежуточного соединения I-002 (0,446 г, 1,271 ммоль) с получением промежуточного соединения 112c (0,232 г, 0,532 ммоль, 50%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,87 мин, MS (ESI) m/z: 436,0 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70-7,68 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 6H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 112d: 4'-((2-этил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

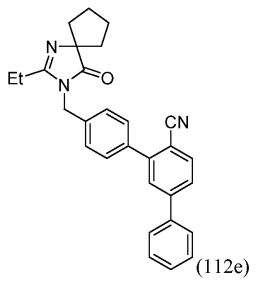

(112d)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110d с использованием промежуточного соединения 112c (0,232 г, 0,532 ммоль) с получением промежуточного соединения 112d (0,257 г, 0,455 ммоль, 86%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,67 мин, MS (ESI) m/z: 402,1 $(M+H)^+$ для бороновой кислоты.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 6H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 12H), 1,19 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 112e: 4"-((2-этил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил


(112e)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения

112d (0,030 г, 0,069 ммоль) и бромбензола (0,029 г, 0,186 ммоль) с получением промежуточного соединения 112e (0,030 г, 0,062 ммоль, 100%).

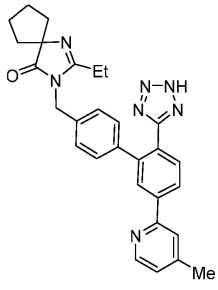
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,90 мин, MS (ESI) m/z: 434,1 $(M+H)^+$.

Пример 112: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 112e (0,030 г, 0,062 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-60% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 112 (0,0015 г, 0,00308 ммоль, 3,11%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,81 мин, MS (ESI) m/z: 477,2 $(M+H)^+$.

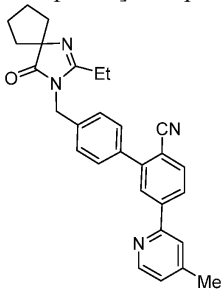
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90-7,87 (m, 1H), 7,83 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,52 (br t, J=7,6 Гц, 2H), 7,46 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,12 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,34 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 2,06-1,74 (m, 6H), 1,70 (br d, J=5,8 Гц, 2H), 1,05 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 113: 2-этил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 113)

Промежуточное соединение 113a: 5-(4-метилпиридин-2-ил)-4'-((4-оксо-2-этил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(113a)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения 112d (0,030 г, 0,069 ммоль) и 2-бром-4-метилпиридина (0,032 г, 0,186 ммоль) с получением промежуточного соединения 113a (0,030 г, 0,067 ммоль, 100%).

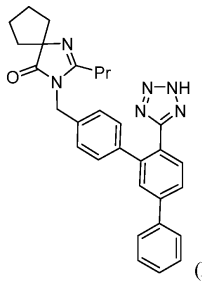
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,75 мин, MS (ESI) m/z: 449,0 $(M+H)^+$.

Пример 113: 2-этил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 113a (0,030 г, 0,067 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 13-53% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 113 (0,0041 г, 0,00782 ммоль, 8,3%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,65 мин, MS (ESI) m/z: 492,2 $(M+H)^+$.

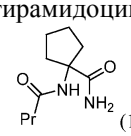
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,27 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,47-2,40 (m, 5H), 1,89 (br d, J=7,3 Гц, 6H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 114: (R)-3-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 114)

Промежуточное соединение 114a: 1-бутирамидоциклопентан-1-карбоксамид

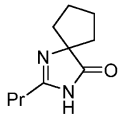


(114a)

К раствору 1-аминоциклопентан-1-карбоксамида (0,500 г, 3,90 ммоль) в DCM (16 мл) добавляли TEA (1,359 мл, 9,75 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане. К перемешиваемому раствору по каплям добавляли бутирилхлорид (0,572 мл, 5,46 ммоль) в DCM (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и DCM. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением промежуточного соединения 114a (0,300 г, 1,513 ммоль, 38,8% выход) в виде твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. =0,54 мин, MS (ESI) m/z: 199,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,15-6,86 (m, 2H), 5,38-5,27 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,62-1,56 (m, 2H), 0,90-0,87 (m, 3H).

Промежуточное соединение 114b: 2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



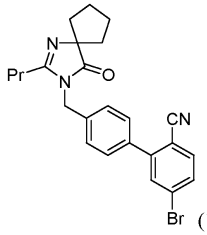
(114b)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110b с использованием промежуточного соединения 114a (0,307 г, 1,548 ммоль) с получением промежуточного соединения 114b (0,110 г, 0,610 ммоль, 39%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,48 мин, MS (ESI) m/z: 181,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,64-5,45 (m, 1H), 2,36 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,20 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,02-0,98 (m, 3H).

Промежуточное соединение 114c: 5-бром-4'-((4-оксо-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

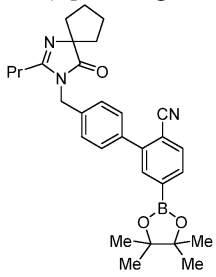


(114c)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110c с использованием промежуточного соединения 114b (0,555 г, 3,08 ммоль) и промежуточного соединения I-002 (1,297 г, 3,69 ммоль) с получением промежуточного соединения 114c (0,668 г, 1,483 ммоль, 48%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,87 мин, MS (ESI) m/z: 436,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 114d: 4'-((4-оксо-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



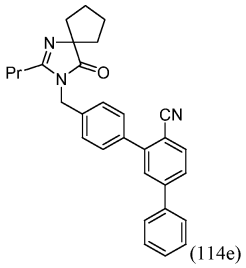
(114d)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110d с использованием промежуточного соединения 114c (0,450 г, 0,999 ммоль) с получением промежуточного соединения 114d (0,442 г, 0,889 ммоль, 89%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,96 мин, MS (ESI) m/z: 498,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 6H), 1,84 (td, J=4,8, 2,8 Гц, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,35 (s, 12H), 0,95 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 114e: 4"-((4-оксо-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(114e)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения 114d (0,030 г, 0,060 ммоль) и бромбензола (0,028 г, 0,181 ммоль) с получением промежуточного соединения 114e (0,030 г, 0,067 ммоль, 100%).

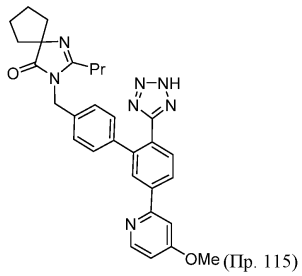
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,93 мин, MS (ESI) m/z: 448,2 $(M+H)^+$.

Пример 114: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 114e (0,030 г, 0,060 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 17-57% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 114 (0,0112 г, 0,022 ммоль, 23%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,83 мин, MS (ESI) m/z: 491,2 $(M+H)^+$.

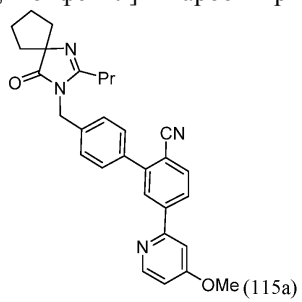
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81-7,76 (m, 3H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,19 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,06 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,30 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,90-1,79 (m, 6H), 1,68 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 1,58-1,50 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,3 Гц, 3H). (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 115: 3-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 115)

Промежуточное соединение 115a: 5-(4-метоксипиридин-2-ил)-4'-((4-оксо-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(115a)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения 114d (0,030 г, 0,060 ммоль) и 2-бром-4-метоксипиридина (0,034 г, 0,181 ммоль) с получением промежуточного соединения 115a (0,030 г, 0,060 ммоль, 100%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,67 мин, MS (ESI) m/z: 479,2 $(M+H)^+$.

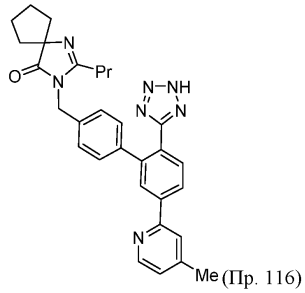
Пример 115: 3-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 115a (0,030 г, 0,060 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc;

подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 8-48% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 115 (0,0083 г, 0,016 ммоль, 17,4%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,59 мин, MS (ESI) m/z: 522,2 $(M+H)^+$.

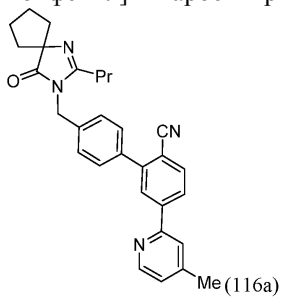
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,96 (dd, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,32 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,90-1,81 (m, 6H), 1,70 (br d, J=7,2 Гц, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 116: 3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 116)

Промежуточное соединение 116a: 5-(4-метилпиридин-2-ил)-4'-((4-оксо-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(116a)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения 114d (0,030 г, 0,060 ммоль) и 2-бром-4-метилпиридина (0,031 г, 0,181 ммоль) с получением промежуточного соединения 116a (0,030 г, 0,060 ммоль, 100%).

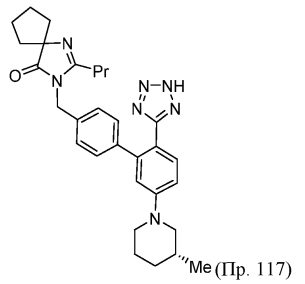
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,75 мин, MS (ESI) m/z: 463,2 $(M+H)^+$.

Пример 116: 3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 116a (0,030 г, 0,060 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 12-52% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 116 (0,018 г, 0,035 ммоль, 38%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,21 мин, MS (ESI) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

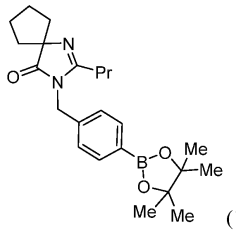
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,92-1,83 (m, 6H), 1,70 (br d, J=6,9 Гц, 2H), 1,59 (sxt, J=7,3 Гц, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 117: (R)-3-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 117)

Промежуточное соединение 117a: 2-пропил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он

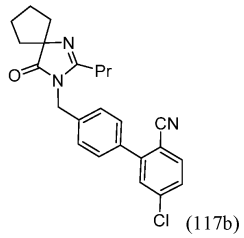

(117a)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110c с использованием промежуточного соединения 114b (0,555 г, 3,08 ммоль) и 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,463 г, 1,558 ммоль) с получением промежуточного соединения 117a (0,214 г, 0,540 ммоль, 42%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,85 мин, MS (ESI) m/z: 397,2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 6H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,36 (s, 12H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H).

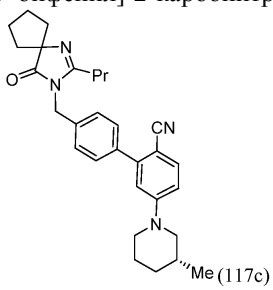
Промежуточное соединение 117b: 5-хлор-4'-((4-оксо-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(117b)

В сосуд для микроволнового облучения, содержащий $PdCl_2$(dppf) (0,036 г, 0,049 ммоль), промежуточное соединение 117a (0,194 г, 0,489 ммоль) и 4-хлор-2-йодбензонитрил (0,168 г, 0,636 ммоль), добавляли толуол (1,958 мл) с последующим добавлением этанола (0,489 мл) и K_3PO_4 (2 М, вод.) (0,489 мл, 0,979 ммоль). N_2 барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин перед тем, как сосуд герметично закупоривали и нагревали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. $NaHCO_3$. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 117b (0,181 г, 0,446 ммоль, 91% выход) в виде желтого масла. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,80 мин, MS (ESI) m/z: 406,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,37-2,32 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 6H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 117c: (R)-5-(3-метилпиперидин-1-ил)-4'-((4-оксо-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(117c)

Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 99b с использованием промежуточного соединения 117b (0,040 г, 0,099 ммоль) и (R)-3-метилпиперидина (0,0097 г, 0,099 ммоль) с получением промежуточного соединения 117c (0,032 г, 0,069 ммоль, 70%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,01 мин, MS (ESI) m/z: 469,3 $(M+H)^+$.

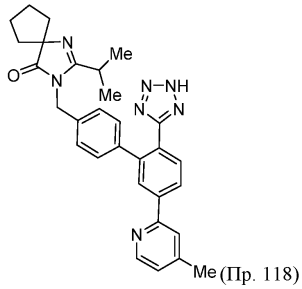
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 2,87 (td, J=12,3, 3,1 Гц, 1H), 2,56 (dd, J=12,7, 10,7 Гц, 1H), 2,36 (dd, J=8,3, 7,2 Гц, 2H), 2,11-1,93 (m, 7H), 1,89-1,81 (m, 3H), 1,81-1,62 (m, 4H), 1,23-1,11 (m, 1H), 1,03-0,91 (m, 6H).

Пример 117: (R)-3-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

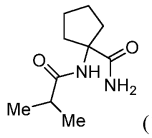
Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 117c (0,032 г, 0,069 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 33-58% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 117 (0,0049 г, 0,0093 ммоль, 13%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,81 мин, MS (ESI) m/z: 512,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43 (br s, 1H), 7,10 (br s, 2H), 7,02 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 6,85 (br s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,72 (br t, J=12,0 Гц, 2H), 2,29 (br t, J=7,2 Гц, 2H), 1,94-1,77 (m, 10H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,56 (dt, J=14,6, 7,3 Гц, 2H), 1,09 (br dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 0,93 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 118: 2-изопропил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он


(Пр. 118)

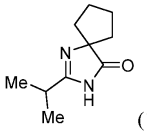
Промежуточное соединение 118a: 1-изобутирамидоциклопентан-1-карбоксамид


(118a)

К раствору 1-аминоциклопентан-1-карбоксамида (1,00 г, 7,80 ммоль) в DCM (16 мл) добавляли TEA (2,72 мл, 19,50 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане. К перемешиваемому раствору по каплям добавляли изобутирилхлорид (1,164 г, 10,92 ммоль) в DCM (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и DCM. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением промежуточного соединения 118a (998 мг, 5,03 ммоль, 64,5% выход) в виде твердого вещества. Вр. удерж. =0,52 мин, MS (ESI) m/z: 199,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,64 (br s, 1H), 5,55 (br s, 2H), 2,47-2,29 (m, 4H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 118b: 2-изопропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он

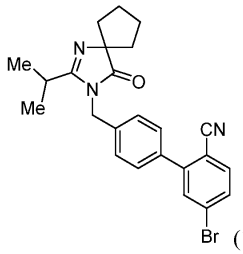

(118b)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110b с использованием промежуточного соединения 118a (0,548 г, 2,76 ммоль) с получением промежуточного соединения 118b (0,448 г, 2,485 ммоль, 90%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,44 мин, MS (ESI) m/z: 181,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,76 (dt, J=14,0, 7,0 Гц, 1H), 2,01-1,88 (m, 6H), 1,83 (br d, J=2,4 Гц, 2H), 1,25 (d, J=7 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 118c: 5-бром-4'-((2-изопропил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

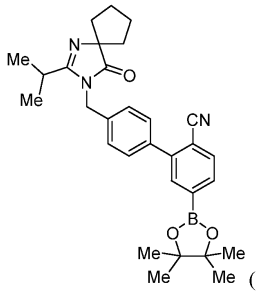

(118c)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110c с использованием промежуточного соединения 118b (0,536 г, 2,97 ммоль) и промежуточного соединения I-002 (1,253 г, 3,57 ммоль) с получением промежуточного соединения 118c (0,899 г, 1,996 ммоль, 67%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,85 мин, MS (ESI) m/z: 450,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,59 (dt, J=13,6, 6,7 Гц, 1H), 2,04-1,92 (m, 6H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 6H).

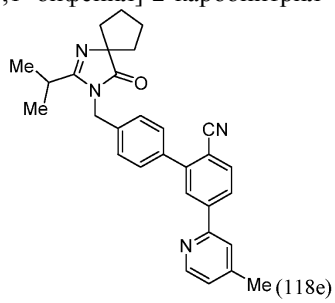
Промежуточное соединение 118d: 4'-((2-изопропил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(118d)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110d с использованием промежуточного соединения 118c (0,400 г, 1,776 ммоль) с получением промежуточного соединения 118d (0,398 г, 0,800 ммоль, 90%).

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,84 (dd, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 6H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,26-1,24 (m, 12H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 118e: 4'-((2-изопропил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(118e)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения 118d (0,050 г, 0,101 ммоль) и 2-бром-4-метилпиридина (0,052 г, 0,302 ммоль) с получением промежуточного соединения 118e (0,040 г, 0,086 ммоль, 86%).

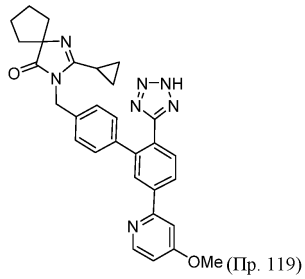
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,75 мин, MS (ESI) m/z: 463,1 $(M+H)^+$.

Пример 118: 2-изопропил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

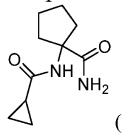
Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 118e (0,040 г, 0,086 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 12-52% B в течение 22 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 118 (0,0078 г, 0,015 ммоль, 16%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,68 мин, MS (ESI) m/z: 506,2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,17 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,31-7,16 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,67 (dt, J=13,6, 6,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,93-1,78 (m, 6H), 1,69 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 1,06 (d, J=6,7 Гц, 6H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 119: 2-циклопропил-3-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он


(Пр. 119)

Промежуточное соединение 119a: 1-(циклопропанкарбоксамидо)циклопентан-1-карбоксамид

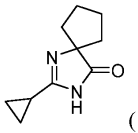

(119a)

К раствору 1-аминоциклопентан-1-карбоксамида (1,00 г, 7,80 ммоль) в DCM (16 мл) добавляли TEA (2,72 мл, 19,50 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане. Циклопропанкарбонилхлорид (1,142 г, 10,92 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору и реакционную смесь переме-

шивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и DCM. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением промежуточного соединения 119a (0,889g, 4,53 ммоль, 58,1% выход) в виде твердого вещества. Вр. удерж. = 0,49 мин, MS (ESI) m/z: 197,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,91 (br s, 2H), 5,76-5,57 (m, 1H), 2,49-2,25 (m, 1H), 2,07 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,67-1,28 (m, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H), 1,03-0,97 (m, 2H), 0,90-0,82 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 1H).

Промежуточное соединение 119b: 2-циклопропил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он

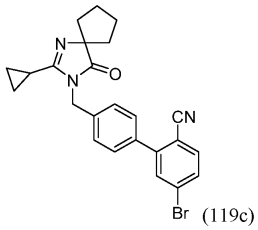

(119b)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110b с использованием промежуточного соединения 119a (0,599 г, 3,06 ммоль) с получением промежуточного соединения 119b (0,258 г, 0,1,448 ммоль, 47%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,43 мин, MS (ESI) m/z: 178,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,00-1,86 (m, 3H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 3H), 0,97-0,89 (m, 1H).

Промежуточное соединение 119c: 5-бром-4'-((2-циклопропил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

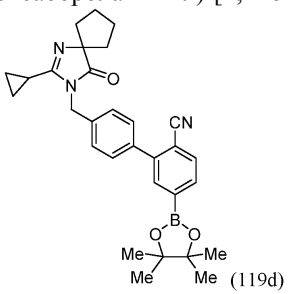

(119c)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110c с использованием промежуточного соединения 119b (0,473 г, 2,65 ммоль) и промежуточного соединения I-002 (1,12 г, 3,19 ммоль) с получением промежуточного соединения 119c (0,510 г, 1,14 ммоль, 43%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,84 мин, MS (ESI) m/z: 449,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (dd, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,01-1,89 (m, 6H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,49 (tt, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,89-0,82 (m, 2H).

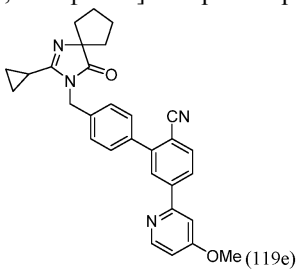
Промежуточное соединение 119d: 4'-((2-циклопропил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(119d)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110d с использованием промежуточного соединения 119c (0,510 г, 1,137 ммоль) с получением промежуточного соединения 119d (0,448 г, 0,904 ммоль, 79%).

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,85 (dd, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,02-1,91 (m, 6H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,26 (d, J=3,3 Гц, 12H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,89-0,82 (m, 2H).

Промежуточное соединение 119e: 4'-((2-циклопропил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(119e)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения 119d (0,051 г, 0,272 ммоль) и 2-бром-4-метоксипиридина (0,052 г, 0,272 ммоль) с получением промежуточного соединения 119e (0,040 г, 0,084 ммоль, 92%).

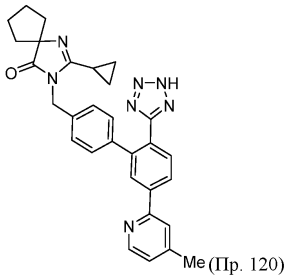
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,66 мин, MS (ESI) m/z: 477,1 $(M+H)^+$.

Пример 119: 2-циклопропил-3-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 119e (0,040 г, 0,084 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-40% B в течение 22 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 119 (0,0025 г, 0,0048 ммоль, 5%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,58 мин, MS (ESI) m/z: 520,1 $(M+H)^+$.

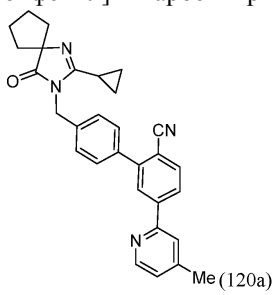
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,99 (dd, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 6H), 1,72 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 1,62 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 0,86-0,76 (m, 4H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 120: 2-циклопропил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 120)

Промежуточное соединение 120a: 4'-((2-циклопропил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(120a)

Синтезировали аналогичным образом примеру 110e с использованием промежуточного соединения 119d (0,045 г, 0,091 ммоль) и 2-бром-4-метилпиридина (0,047 г, 0,272 ммоль) с получением промежуточного соединения 120a (0,040 г, 0,087 ммоль, 96%).

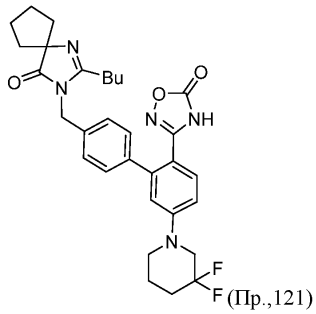
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,74 мин, MS (ESI) m/z: 461,1 $(M+H)^+$.

Пример 120: 2-циклопропил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

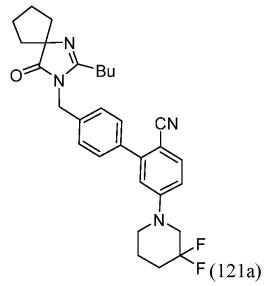
Синтезировали аналогичным образом примеру 99 с использованием промежуточного соединения 120a (0,040 г, 0,087 ммоль). Очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-50% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Пример 120 (0,0022 г, 0,00384 ммоль, 3,9%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,62 мин, MS (ESI) m/z: 504,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,23 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,17 (br s, 2H), 7,13 (br s, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 6H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,61 (br s, 2H), 0,84-0,79 (m, 3H). (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 121: 3-(4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он


(Пр.,121)

Промежуточное соединение 121a: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

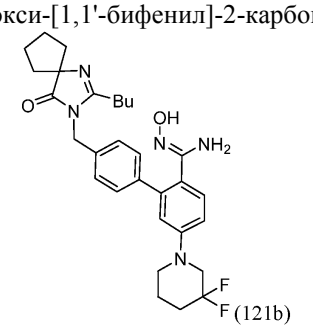

(121a)

Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 99b с использованием промежуточного соединения 99a (0,135 г, 0,321 ммоль) и 3,3-дифторпиперидингидрохлорида (0,025 г, 0,032 ммоль) с получением промежуточного соединения 121a (0,100 г, 0,198 ммоль, 62%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,94 мин, MS (ESI) m/z: 505,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,59 (t, J=11,4 Гц, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,16-1,80 (m, 12H), 1,61 (dt, J=15,5, 7,6 Гц, 2H), 1,35 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 121b: (Z)-4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксимидамид


(121b)

В сосуд, содержащий гидроксиламингидрохлорид (174 мг, 2,497 ммоль) и трет-бутоксид калия (233 мг, 2,081 ммоль), добавляли этанол (2081 мкл). Смесь энергично перемешивали при к.т. в течение 1 мин перед тем, как ее пипетировали в сосуд, содержащий промежуточное соединение 121a (105 мг, 0,208 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали H_2O. Органическую фазу концентрировали и азеотропно перегоняли с толуолом с получением промежуточного соединения 121b (0,015 г, 0,028 ммоль, 13%), который использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,79 мин, MS (ESI) m/z: 538,1 $(M+H)^+$.

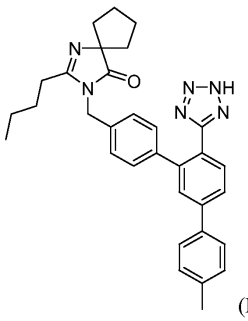
Пример 121: 3-(4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 121b (15 мг, 0,028 ммоль), добавляли DMF (2 мл) с последующим добавлением DBU (0,021 мл, 0,139 ммоль) и CDI (22,62 мг, 0,139 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь растворяли в 2 мл DMF. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-65% B в течение 30 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 121 (0,005 г, 0,0085 ммоль, 31%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,92 мин, MS (ESI) m/z: 564,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,16 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (br. s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,69 (t, J=11,6 Гц, 2H), 3,51 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,42 (br. s.,

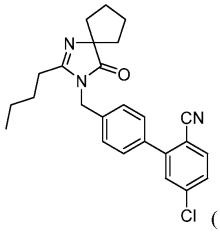
1H), 2,33 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,07 (br. s., 2H), 1,90-1,81 (m, 6H), 1,77 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 2H), 1,56-1,41 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,3 Гц, 3H) (один способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 122: 2-бутил-3-((4"-метил-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 122)

Промежуточное соединение 122a: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



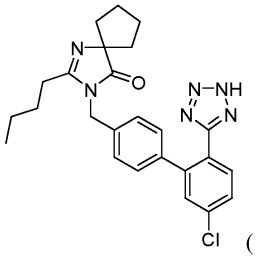
(122a)

Промежуточное соединение 033a (1,21 г, 2,95 ммоль), 4-хлор-2-йодбензонитрил (0,932 г, 3,54 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,241 г, 0,295 ммоль) растворяли в толуоле (23,6 мл), этаноле (5,90 мл) и растворе трифосфата калия (2 М вод., 2,95 мл, 5,90 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин путем барботирования Ar. Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 80 г колонка с силикагелем, 29 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 122a (1,03 г, 2,45 ммоль, 83%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,00 мин, MS (ESI) m/z: 420,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 6H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 122b: 2-бутил-3-((5'-хлор-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



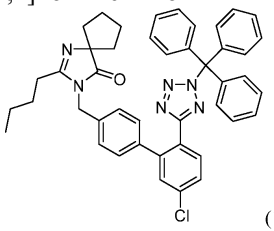
(122b)

Промежуточное соединение 122a (1,03 г, 2,45 ммоль) растворяли в толуоле (24,5 мл). Добавляли оксид дибутилолова (0,611 г, 2,45 ммоль) и TMS-N_3 (1,63 мл, 12,3 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc в большой колбе Эрленмейера. Медленно добавляли 10% водный раствор нитрата церия-аммония (6,72 г, 12,3 ммоль) при умеренном барботировании. Аликвоту реакционной смеси добавляли к водному 0,02 М раствору трихлорида железа. Раствор использовали для подтверждения полного потребления азида (отсутствие красной окраски). Слои разделяли и органический слой далее промывали дважды насыщенным NH_4Cl, затем насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 40 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-20% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 122b (0,946 г, 2,04 ммоль, 83%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,93 мин, MS (ESI) m/z: 463,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=2,2 Гц, 1H),

7,25-7,17 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,06 (d, J=6,6 Гц, 1H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 4H), 1,80 (dd, J=11,6, 5,0 Гц, 3H), 1,58 (dt, J=15,3, 7,6 Гц, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 122c: 2-бутил-3-((5'-хлор-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(122c)

Промежуточное соединение 122b (0,900 г, 1,94 ммоль), TEA (0,352 мл, 2,53 ммоль) и тритилхлорид (0,623 г, 2,24 ммоль) растворяли в DCM (9,72 мл). После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли DCM и промывали 1M K_2HPO_4, затем насыщенным солевым раствором, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 80 г колонка с силикагелем, 29 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 122c (0,879 г, 1,25 ммоль, 63%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,26 мин, MS (ESI) m/z: 705,5 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 6H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,97-6,90 (m, 8H), 2,25 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,06-1,95 (m, 6H), 1,84 (br. s., 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,3 Гц, 3H).

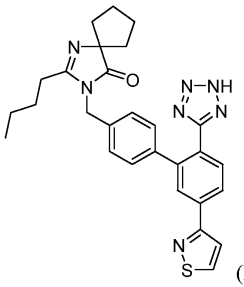
Пример 122: 2-бутил-3-((4"-метил-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Промежуточное соединение 122c (20 мг, 0,028 ммоль), п-толилбороновую кислоту (11,6 мг, 0,085 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения XPHOS (2,23 мг, 2,84 мкмоль) растворяли в толуоле (1,13 мл), EtOH (284 мкл) и растворе трифосфата калия (2 М вод., 28,4 мкл, 0,057 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли EtOAc, фильтровали через целит/Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (1,42 мл). Добавляли триэтилсилан (22,6 мкл, 0,142 ммоль) и TFA (109 мкл, 1,42 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-80% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 122 (3,9 мг, 7,14 мкмоль, 25%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,14 мин, MS (ESI) m/z: 519,5 $(M+H)^+$.

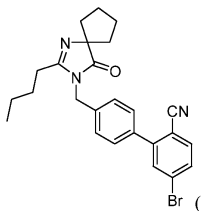
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,74-7,64 (m, 4H), 7,31 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,16 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,07 (d, J=7,6 Гц, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,89-1,77 (m, 6H), 1,67 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,45 (quin, J=7,4 Гц, 2H), 1,24 (dq, J=14,6, 7,1 Гц, 2H), 0,78 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Пример 123: 2-бутил-3-((5'-(изотиазол-3-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 123)

Промежуточное соединение 123a: 5-бром-4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



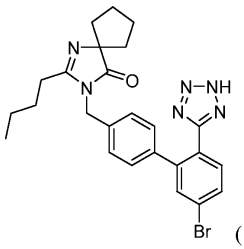
(123a)

Проводили реакцию промежуточного соединения 033a с 4-бром-2-йодбензонитрилом в ходе мето-

дики, аналогичной таковой для промежуточного соединения 122a с получением промежуточного соединения 123a. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,89 мин, MS (ESI) m/z: 464 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 5H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,63 (dt, J=15,4, 7,7 Гц, 3H), 1,42-1,32 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 123b: 3-((5'-бром-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он

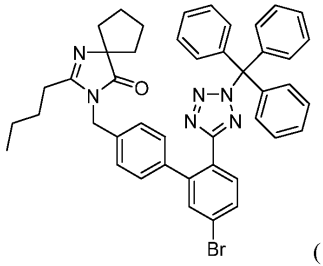


(123b)

Проводили реакцию промежуточного соединения 123a в ходе методики, аналогичной таковой для промежуточного соединения 122b с получением промежуточного соединения 123b. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,79 мин, MS (ESI) m/z: 507 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 6H), 1,85-1,74 (m, 3H), 1,58 (dt, J=15,3, 7,6 Гц, 2H), 1,37-1,32 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 123c: 3-((5'-бром-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он

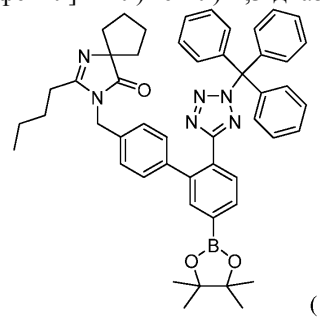


(123c)

Промежуточное соединение 123b проводили реакцию в ходе методики, аналогичной таковой для промежуточного соединения 122c с получением промежуточного соединения 123c. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,09 мин, MS (ESI) m/z: 750 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 7H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,96-6,91 (m, 7H), 4,59 (s, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 6H), 1,84 (d, J=5,8 Гц, 2H), 1,33-1,27 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 123d: 2-бутил-3-((5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(123d)

Промежуточное соединение 123c (540 мг, 0,720 ммоль), биспинаколатодибор (274 мг, 1,08 ммоль) и KOAc (177 мг, 1,80 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (7,20 мл) и дегазировали в течение 5 мин путем барботирования Ar. Аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (47,1 мг, 0,058 ммоль) добавляли и реакционную смесь дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 130°C при микроволновом облучении в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H_2O, затем насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 40 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 123d (350 мг, 0,439 ммоль, 61%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,12 мин, MS (ESI) m/z: 798 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 5H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,97-6,90 (m, 10H), 4,59 (s, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,09-1,97

(m, 6H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,37 (s, 12H), 1,35-1,30 (m, 4H), 0,89 (t, J=7,3 Гц, 3H).

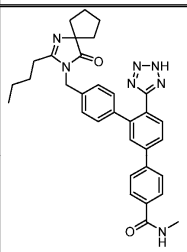
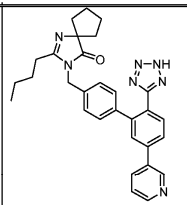
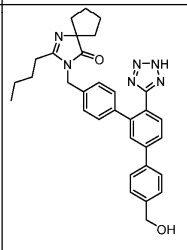
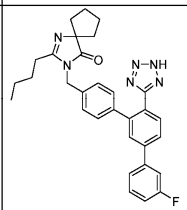
Пример 123: 2-бутил-3-((5'-(изотиазол-3-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

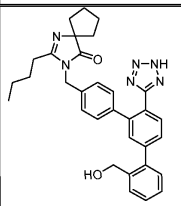
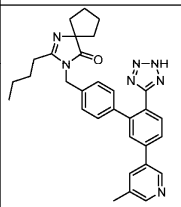
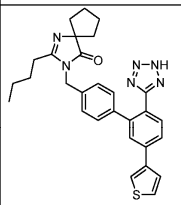
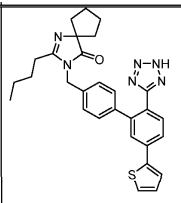
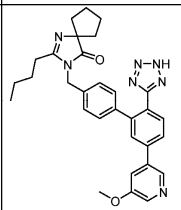
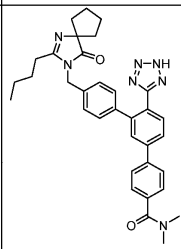
Проводили реакцию промежуточного соединения 123d с 3-бромизотиазолом в ходе методики, аналогичной таковой согласно примеру 122 с получением соединения согласно примеру 123 (5,9 мг, 11,5 мкмоль, 46%).

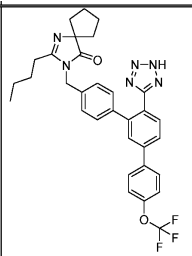
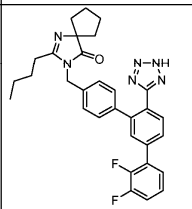
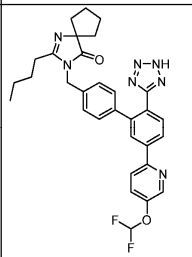
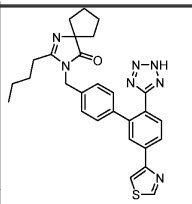
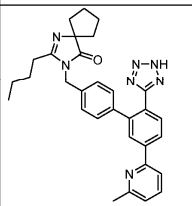
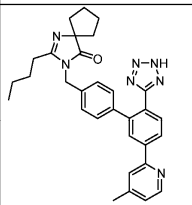
LC-MS (методика A1): Вр. удерж. = 1,39 мин, MS (ESI) m/z: 512,4 $(M+H)^+$.

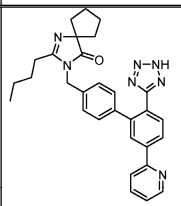
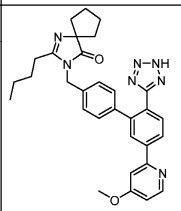
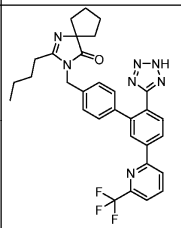
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,18 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,12 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,75 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,07 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,32 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,90-1,77 (m, 6H), 1,67 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 1,49 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,27 (dq, J=14,9, 7,4 Гц, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали).

Соединения, указанные в таблице ниже, синтезировали в соответствии с теми же методиками, которые использовали для получения соединения согласно примеру 122 и примеру 123.

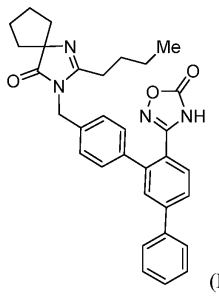
Пр. #	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR
124		561,677	562,0; 1,44 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (br s, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 5H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,18 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,08 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,81 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,29 (br t, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 6H), 1,66 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 2H), 0,78 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
125		505,613	505,9; 1,48 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,62 (d, *J*=3,8 Гц, 1H), 8,24 (br d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,53 (dd, *J*=7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,09 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,31 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 6H), 1,67 (br d, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,49 (quin, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,27 (dq, *J*=14,9, 7,4 Гц, 2H), 0,81 (t, *J*=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
126		534,651	535,2; 1,48 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 3H), 7,45 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,29 - 7,04 (m, 5H), 4,73 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,38 (br t, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,92 - 1,66 (m, 7H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,30 - 1,18 (m, 4H), 0,80 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
127		522,616	523,0; 1,86 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,67 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 7,02 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,30 (br t, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 8H), 1,66 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 1,44 (quin, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,27 - 1,17 (m, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

128		534,651	535,0; 1,40 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,60 (dd, J=18,5, 7,8 Гц, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 5H), 7,14 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 6,99 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,30 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 6H), 1,66 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 1,46 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,24 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,77 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
129		519,640	520,1; 1,37 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 6H), 1,67 (br d, J=5,8 Гц, 2H), 1,49 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
130		510,653	511,4; 1,61 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (br s, 1H), 7,91 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,10 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,31 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 6H), 1,68 (br d, J=5,2 Гц, 2H), 1,50 (quin, J=7,6 Гц, 2H), 1,28 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
131		510,653	511,2; 1,71 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,72 (br s, 3H), 7,65 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,24 - 7,05 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 2,31 (br t, J=7,2 Гц, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 6H), 1,67 (br s, 2H), 1,49 (quin, J=7,4 Гц, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
132		535,639	536,5; 1,36 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,90 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,20 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,08 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,31 (br t, J=7,4 Гц, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 6H), 1,67 (br d, J=6,6 Гц, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 2H), 1,30 - 1,24 (m, 2H), 0,80 (br t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
133		575,703	576,2; 1,43 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,82 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,74 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,20 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,06 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,99 (br d, J=17,4 Гц, 6H), 2,32 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 6H), 1,67 (br d, J=5,8 Гц, 2H), 1,49 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,31 - 1,24 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

134		588,623	589,2; 1,99 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,74 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,20 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,06 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,32 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 6H), 1,67 (br d, J=4,9 Гц, 2H), 1,49 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,32 - 1,22 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
135		540,606	541,1; 2,27 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (q, J=7,9 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,17 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,09 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,29 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 6H), 1,67 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 1,46 (quin, J=7,3 Гц, 2H), 1,25 (sxt, J=7,3 Гц, 2H), 0,79 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
136		571,620	572,4; 1,60 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (br s, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,98 (br s, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,33 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 6H), 1,59 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,41 (br s, 2H), 1,12 (br s, 2H), 0,76 - 0,65 (m, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
137		511,641	512,5; 1,33 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,15 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (br d, J=7,8 Гц, 2H), 7,10 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,30 (br t, J=7,4 Гц, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 6H), 1,67 (br d, J=6,8 Гц, 2H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 0,80 (br t, J=7,2 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
138		519,640	520,1; 1,55 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 7,09 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 6H), 1,68 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 1,47 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,26 (dq, J=14,8, 7,4 Гц, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
139		519,640	519,9; 1,52 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,06 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,18 (br dd, J=10,7, 5,5 Гц, 3H), 7,02 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,94 - 1,77 (m, 6H), 1,68 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 1,50 (quin, J=7,6 Гц, 2H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

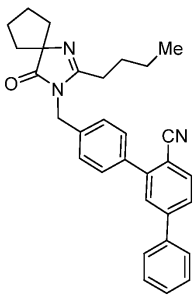
140		505,613	506,2; 0,71 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (br d, *J*=4,3 Гц, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 3H), 7,89 (br t, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,73 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,19 (br d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,03 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,34 (br t, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 6H), 1,68 (br d, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,51 (quin, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,29 (dq, *J*=15,0, 7,5 Гц, 2H), 0,83 (t, *J*=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
141		535,652	536,1; 0,68 мин (Методика A2)	^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (br d, *J*=5,8 Гц, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 3H), 7,14 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,95 (dd, *J*=5,9, 2,3 Гц, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 7H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,62 (dt, *J*=15,4, 7,7 Гц, 2H), 1,36 (dq, *J*=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (t, *J*=7,4 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)
142		573,611	574,5; 1,66 мин (Методика A1)	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,81 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,08 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,30 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 6H), 1,67 (br d, *J*=8,2 Гц, 2H), 1,44 (quin, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,24 (dq, *J*=14,8, 7,3 Гц, 2H), 0,78 (t, *J*=7,3 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не наблюдали)

Пример 143: 3-(4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



(Пр. 143)

Промежуточное соединение 143a: 4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил

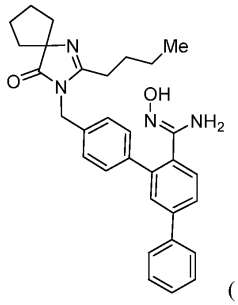


(143a)

К раствору промежуточного соединения 033a (160 мг, 0,390 ммоль) и промежуточного соединения 032a (131 мг, 0,507 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли K_3PO_4 (2 M, вод.) (0,585 мл, 1,170 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2(dppf)_2$ (28,5 мг, 0,039 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc, промывали 1 M K_2HPO_4, сушили над $MgSO_4$, фильтровали через целит и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (40g, 0-100% EtOAc/Гекс.) с получением промежуточного соединения 143a (149 мг, 0,323 ммоль, 83% выход) в виде желтого масла. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,95 мин, MS (ESI) m/z: 462,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,30 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,61 (dt, J=15,5, 7,6 Гц, 2H), 1,42-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 143b: (Z)-4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N'-гидрокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксимидамид



(143b)

К суспензии промежуточного соединения 143a (145 мг, 0,314 ммоль) и гидроксиламингидрохлорида (109 мг, 1,571 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли $NaHCO_3$ (132 мг, 1,571 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли H_2O. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали H_2O. Твердый остаток растворяли в DCM и промывали 10% LiCl (вод.). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток растворяли в DMF и очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-100% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением промежуточного соединения 143b (9,7 мг, 0,020 ммоль. 31%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,69 мин, MS (ESI) m/z: 495,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03-7,83 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,68 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,56-7,40 (m, 6H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,39 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,87 (d, J=5,8 Гц, 6H), 1,72 (br. s., 2H), 1,52 (quin, J=7,4 Гц, 2H), 1,37-1,21 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H).

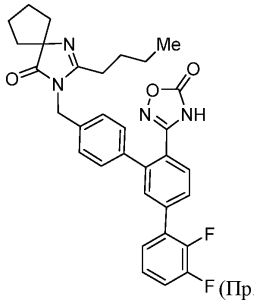
Пример 143: 3-(4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.

К раствору промежуточного соединения 143b (35 мг, 0,071 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DBU (0,053 мл, 0,354 ммоль) с последующим добавлением CDI (57,4 мг, 0,354 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили добавлением нескольких капель метанола, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 30-85% B в течение 30 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 143 (26,2 мг, 0,047 ммоль, 67%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,87 мин, MS (ESI) m/z: 521,1 $(M+H)^+$.

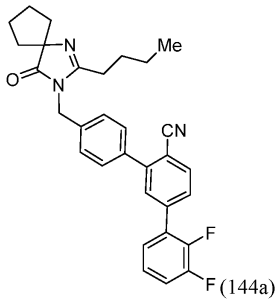
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,76 (d, J=5,6 Гц, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,22 (d, J=7,8 Гц, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,33 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,92-1,79 (m, 6H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,49 (quin, J=7,4 Гц, 2H), 1,27 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H) Один способный к обмену протон не наблюдали.

Пример 144: 3-(4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2,3-дифтор-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



(Пр. 144)

Промежуточное соединение 144a: 4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2,3-дифтор-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил

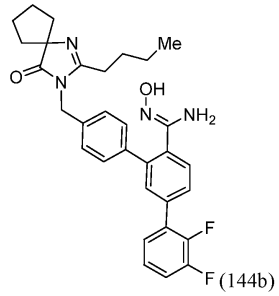


(144a)

Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 143a с использованием промежуточного соединения 99a (0,135 г, 0,231 ммоль) и (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (0,102 г, 0,643 ммоль) с получением промежуточного соединения 144a (0,115 г, 0,231 ммоль, 71,9% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,03 мин, MS (ESI) m/z: 498,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,79-7,39 (m, 5H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 4,75 (d, J=3,3 Гц, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,08-1,90 (m, 6H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 144b: (Z)-4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2,3-дифтор-N'-гидрокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксимидамид



(144b)

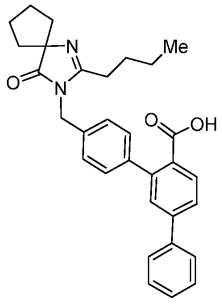
Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 143b с использованием промежуточного соединения 144a (0,110 г, 0,221 ммоль) и трет-бутоксида калия (0,184 г, 2,65 ммоль) с получением промежуточного соединения 144b (0,035 г, 0,066 ммоль, 30% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,82 мин, MS (ESI) m/z: 531,1 $(M+H)^+$. Использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии.

Пример 144: 3-(4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2,3-дифтор-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.

Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 143 с использованием промежуточного соединения 144b (0,030 г, 0,057 ммоль). Очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 25-65% B в течение 27 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 144 (0,005 г, 0,009 ммоль, 16% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,98 мин, MS (ESI) m/z: 557,0 $(M+H)^+$.

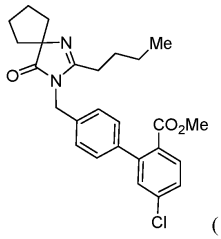
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81-7,69 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 3H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,32 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,89-1,77 (m, 6H), 1,67 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H), 0,78 (t, J=7,3 Гц, 3H). Один способный к обмену протон не наблюдали.

Пример 145: 4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоновая кислота



(Пр. 145)

Промежуточное соединение 145a: метил-4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат

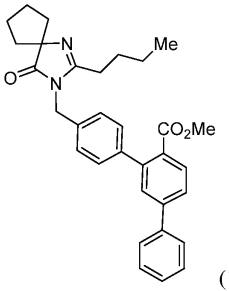


(145a)

Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 143a с использованием промежуточного соединения 033a (0,080 г, 0,195 ммоль) и метил-4-хлор-2-йодбензоата (0,0694 г, 0,234 ммоль) с получением промежуточного соединения 145a (0,050 г, 0,110 ммоль, 57% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,93 мин, MS (ESI) m/z: 453,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 6H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,34 (dq, J=14,9, 7,4 Гц, 2H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 145b: метил-4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксилат



(145b)

Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 143a с использованием промежуточного соединения 145a (0,050 г, 0,110 ммоль) и фенилбороновой кислоты (0,020 г, 0,166 ммоль) с получением промежуточного соединения 145b (0,050 г, 0,076 ммоль, 69% выход): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,99 мин, MS (ESI) m/z: 495,1 $(M+H)^+$.

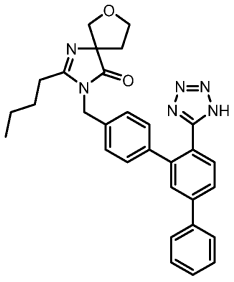
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,58 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 3H).

Пример 145: 4"-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоновая кислота.

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 145b (0,040 г, 0,081 ммоль), добавляли диоксан (647 мкл) с последующим добавлением MeOH (162 мкл). Добавляли NaOH (1 M вод.) (323 мкл, 0,323 ммоль) и сосуд герметично закупоривали и нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток растворяли в 2 мл DMF и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 145 (0,015 г, 0,030 ммоль, 38%): LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,91 мин, MS (ESI) m/z: 481,1 $(M+H)^+$.

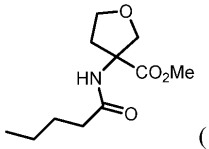
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81-7,76 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,6 Гц, 3H), 7,18 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,34 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,91-1,77 (m, 6H), 1,68 (d, J=7,9 Гц, 2H), 1,48 (quin, J=7,4 Гц, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H), 0,79 (t, J=7,3 Гц, 3H). Один способный к обмену протон не наблюдали.

Пример 146: 3-((6'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 146)

Промежуточное соединение 146a: метил-3-пентанамидотетрагидрофуран-3-карбоксилат



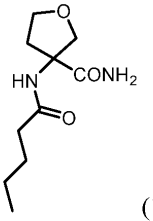
(146a)

К раствору метил-3-аминотетрагидрофуран-3-карбоксилатгидрохлорида (1,0 г, 5,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (18 мл) добавляли 25% K_2CO_3 (18 мл, 36 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане. К перемешиваемому раствору по каплям добавляли пентаноилхлорид (0,91 мл, 7,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при к.т. в течение 3 ч. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) с CH_2Cl_2. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексане в течение 15 мин с использованием 40 г силикагелевого картриджа) с получением промежуточного соединения 146a (1,1 г, 4,8 ммоль, 87% выход) в виде масла.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,05 (br s, 1H), 4,17 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,95 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (dt, J=13,2, 7,8 Гц, 1H), 2,28-2,19 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 3H), 1,42-1,32 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,62 мин, MS (ESI) m/z: 230,1 $(M+H)^+$.

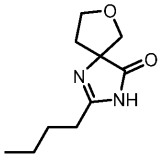
Промежуточное соединение 146b: 3-пентанамидотетрагидрофуран-3-карбоксамид



(146b)

Смесь промежуточного соединения 146a (1,0 г, 4,4 ммоль), NaCN (0,032 г, 0,65 ммоль) в 7,0 н растворе аммиака в MeOH (16 мл, 110 ммоль) герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали при 60°C в течение выходных. LC-MS свидетельствовали о завершении реакции. Без удаления растворителя неочищенный продукт Промежуточное соединение 146b переносили на следующую стадию. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,50 мин, MS (ESI) m/z: 215,1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 146c: 2-бутил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



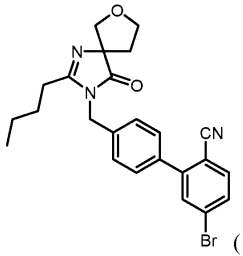
(146c)

К раствору промежуточного соединения 146b (0,9 г, 4,20 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли 2,0 н NaOH (11 мл, 21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. LC-MS свидетельствовали о завершении реакции. После охлаждения до к.т. реакционную смесь подкисляли 3,0 н HCl до pH 6-7, экстрагировали добавлением THF/EtOAc (2:1, 3×80 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением промежуточного соединения 146c (0,57 г, 2,9 ммоль, 69% выход) в виде масла. Его использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4,20-4,09 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 2,51 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2,35 (dtd, J=12,4, 7,9, 1,4 Гц, 1H), 2,16 (dt, J=12,2, 6,0 Гц, 1H), 1,69 (quin, J=7,6 Гц, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 0,98 (td, J=7,3, 0,8 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,45 мин, MS (ESI) m/z: 197,1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 146d-рацемат: 5-бром-4'-((2-бутил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]-нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(146d-рацемат)

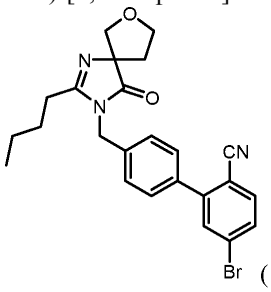
Промежуточное соединение 146c (570 мг, 2,9 ммоль) растворяли в DMF (12 мл). Добавляли NaH (128 мг, 3,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, I-002 (1,1 г, 3,1 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. LC-MS свидетельствовала о заверше-

нии реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (5-100% EtOAc в гексане в течение 18 мин с использованием 40 г силикагелевого картриджа) с получением промежуточного соединения 146d-рацемата (920 мг, 2,0 ммоль, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,84-4,71 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,17 (ddd, J=12,2, 6,7, 5,2 Гц, 1H), 1,66 (quin, J=7,6 Гц, 2H), 1,37 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,90 (t, J=7,3 Гц, 3H).

^{13}C NMR (126 МГц, $CDCl_3$) δ 183,7, 163,3, 146,2, 137,4, 136,6, 134,9, 133,2, 131,2, 129,4, 128,0, 127,4, 117,9, 110,1, 76,2, 75,8, 69,1, 43,5, 38,0, 28,8, 27,4, 22,3, 13,7. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,91 мин, MS (ESI) m/z: 466,4 и 468,4 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 146e-энантиомер 1: 5-бром-4'-((2-бутил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



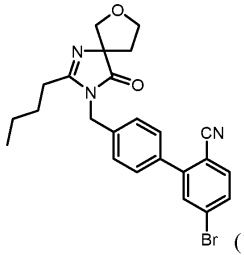
(146e-энантиомер 1)

Промежуточное соединение 146d-рацемат (920 мг, 2,0 ммоль) разделяли на два пика методом хиральной HPLC с использованием прибора Berger MG II при следующих условиях препаративной хроматографии: колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO_2; условия потока: 70 мл/мин, 120 бар, 40°C; длина волны детекции: 220 нм; характеристики вкола: 0,5 мл ~26 мг/мл в IPA:MeOH (1:1). Чистоту каждой фракции определяли с использованием указанных ниже условий аналитической хроматографии: прибор: Aurora Analytical SFC; Колонка: Chiralpak IC, 4,6×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO_2; условия потока: 1,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны детекции: 220 нм; характеристики вкола: 5 мкл ~1 мг/мл в IPA. Пик 1 собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 146e-энантиомера 1 (400 мг, 0,86 ммоль, 44% выход): энантиомерная чистота > 99%. Вр. удерж. в хиральной аналитической хроматографии = 9,4 мин.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68-7,66 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,81-4,71 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 3H), 2,15 (ddd, J=12,3, 7,0, 5,2 Гц, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,4 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,92 мин, MS (ESI) m/z: 466,1 и 468,1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 146f-энантиомер 2: 5-бром-4'-((2-бутил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



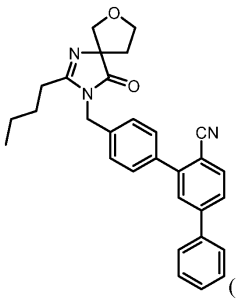
(146f-энантиомер 2)

Пик 2 собирали при хиральном разделении промежуточного соединения 146d-рацемата и концентрировали с получением промежуточного соединения 146f-энантиомера 2 (206 мг, 0,44 ммоль, 22% выход): энантиомерная чистота 91%. Вр. удерж. в хиральной аналитической хроматографии = 11,8 мин.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 3H), 2,18 (ddd, J=12,3, 6,9, 5,2 Гц, 1H), 1,67 (dt, J=15,4, 7,7 Гц, 2H), 1,43-1,34 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,93 мин, MS (ESI) m/z: 466,1 и 468,1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 146g: 4"-((2-бутил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(146g)

Раствор промежуточного соединения 146e-энантиомера 1 (30 мг, 0,064 ммоль), фенилбороновой кислоты (17 мг, 0,14 ммоль) и Pd-XPhos G3 (2,2 мг, 2,6 мкмоль) в THF (1,5 мл) и K_3PO_4 (1,0 М, 0,13 мл, 0,13 ммоль) дегазировали Ar в течение 1 мин. Реакционную смесь герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. LC-MS свидетельствовали о завершении реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (10-100% EtOAc в гексане в течение 10 мин с использованием 4 г силикагелевого картриджа) с получением промежуточного соединения 146g (30 мг, 0,065 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,64 (br dd, J=7,4, 4,4 Гц, 4H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,67 (quin, J=7,6 Гц, 2H), 1,39 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,96 мин, MS (ESI) m/z: 464,2 $(M+H)^+$.

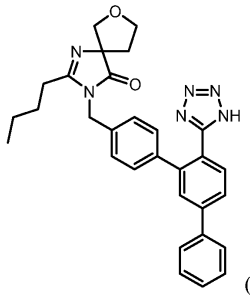
Пример 146.

Промежуточное соединение 146g (30 мг, 0,065 ммоль) растворяли в толуоле (1294 мкл). Добавляли Bu_2SnO (35 мг, 0,14 ммоль) и TMS-N_3 (103 мкл, 0,78 ммоль) и реакционную смесь герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали при 100°C в течение ночи. LC-MS свидетельствовали о завершении реакции. Толуол удаляли путем продувания медленным потоком N_2. Смесь очищали методом препаративной HPLC (методика E) с получением соединения согласно примеру 146 (22 мг, 0,042 ммоль, 65% выход).

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,72 (quin, J=7,7 Гц, 2H), 1,43 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

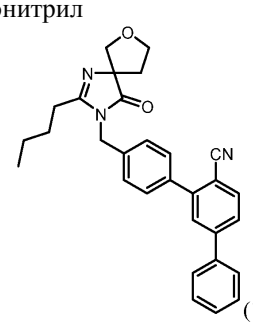
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,84 мин, MS (ESI) m/z: 507,0 $(M+H)^+$. Чистота по данным аналитической HPLC (методика A2): 98%.

Пример 147: 3-((6'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 147)

Промежуточное соединение 147a: 4"-((2-бутил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(147a)

В соответствии с методикой, сходной с таковой для 146g, с использованием промежуточного соединения 146f-энантиомера 2 (30 мг, 0,064 ммоль), фенилбороновой кислоты (17 мг, 0,14 ммоль), Pd-

XPhos G3 (2,2 мг, 2,6 мкмоль) и соли K_3PO_4 (1,0 М, 0,13 мл, 0,123 ммоль), промежуточное соединение 147a (30 мг, 0,065 ммоль, 100% выход) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,64 (br dd, J=7,4, 4,4 Гц, 4H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,67 (quin, J=7,6 Гц, 2H), 1,39 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,96 мин, MS (ESI) m/z: 464,2 $(M+H)^+$.

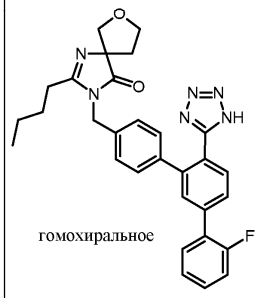
Пример 147.

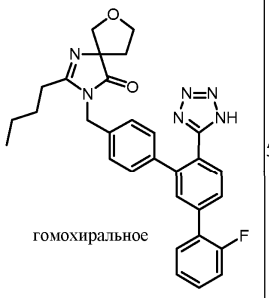
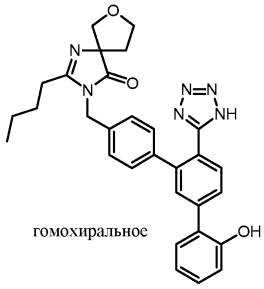
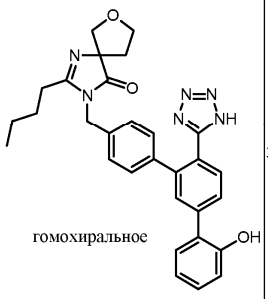
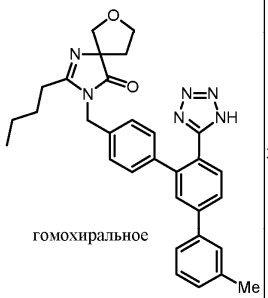
В соответствии с методикой, сходной с таковой для примера 146, с использованием промежуточного соединения 147a (30 мг, 0,065 ммоль), Bu_2SnO (35 мг, 0,14 ммоль) и TMS-N_3 (103 мкл, 0,78 ммоль), соединение согласно примеру 147 (19 мг, 0,037 ммоль, 56,8% выход) получали в виде белого твердого вещества.

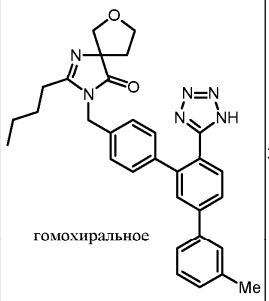
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,72 (quin, J=7,7 Гц, 2H), 1,43 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,84 мин, MS (ESI) m/z: 507,0 $(M+H)^+$. Чистота по данным аналитической HPLC (методика A2): 100%.

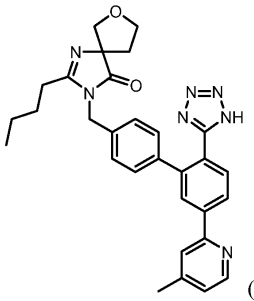
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 146e-энантиомера 1 и промежуточного соединения 146f-энантиомера 2 с избранными бороновыми кислотами, как описано выше для примера 146. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1 или методика A2.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр. удерж.; Чистота (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
148	 гомохиральное	524,6	525,1; 1,70 мин; 97% (Методика A2)	7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,98 (br t, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 2,33 (br t, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,17 (dt, *J*=12,4, 7,7 Гц, 1H), 2,00 (dt, *J*=12,0, 5,8 Гц, 1H), 1,48 (quin, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,32 - 1,18 (m, 2H), 0,79 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

149	 гомохиральное	524,6	525,1; 1,67 мин; 95% (Методика А2)	7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,98 (br t, *J*=6,9 Гц, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 2,33 (br t, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,17 (dt, *J*=12,5, 7,9 Гц, 1H), 2,00 (dt, *J*=12,1, 5,9 Гц, 1H), 1,48 (quin, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 0,79 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
150	 гомохиральное	522,6	523,4; 1,49 мин; 96% (Методика А2)	7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 7,05 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,97 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,91 (br t, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,99 (br t, *J*=6,9 Гц, 2H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,37 (br t, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 2,01 (dt, *J*=12,0, 5,8 Гц, 1H), 1,52 (quin, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,29 (dq, *J*=14,7, 7,3 Гц, 2H), 0,82 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
151	 гомохиральное	522,6	523,2; 1,45 мин; 97% (Методика А2)	7,62 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (br d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 3H), 7,05 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,91 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,99 (br t, *J*=6,9 Гц, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,37 (t, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,18 (dt, *J*=12,4, 7,9 Гц, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,29 (dq, *J*=14,9, 7,3 Гц, 2H), 0,82 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
152	 гомохиральное	520,6	521,2; 1,84 мин; 99% (Методика А2)	7,82 (br d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,40 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,25 (br d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,21 (br d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,12 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,00 (br t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (br t, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,19 (dt, *J*=12,4, 7,9 Гц, 1H), 2,01 (dt, *J*=12,1, 6,0 Гц, 1H), 1,52 (quin, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,30 (sxt, *J*=7,4 Гц, 2H), 0,83 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)

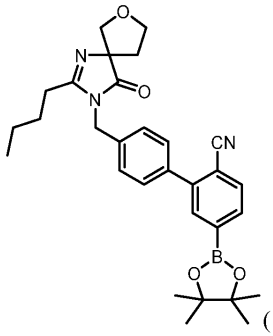
153	 гомохиральное	520,6	521,3; 1,80 мин; 100% (Методика A2)	7,84 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,41 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,26 (br d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,22 (br d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,13 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,01 (br t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (br t, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,19 (dt, *J*=12,4, 7,9 Гц, 1H), 2,02 (dt, *J*=12,0, 5,8 Гц, 1H), 1,53 (quin, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 2H), 0,84 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)

Пример 154: 2-бутил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 154)

Промежуточное соединение 154a: 4'-((2-бутил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



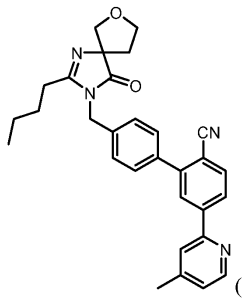
(154a)

Промежуточное соединение 146e-энантиомер 1 (140 мг, 0,30 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (99 мг, 0,39 ммоль), KOAc (74 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали путем барботирования Ar в течение 1 мин, затем добавляли комплекс $Pd(dppf)Cl_2$ с CH_2Cl_2 (1:1) (12 мг, 0,015 ммоль). Смесь герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали на масляной бане при 125°C в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагелевый картридж, очищали методом флэш-хроматографии (0-15% MeOH в CH_2Cl_2 в течение 12 мин с использованием 12 г силикагелевого картриджа). Желаемые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением промежуточного соединения 154a (123 мг, 0,24 ммоль, 80% выход) в виде твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,83-4,74 (m, 2H), 4,27-4,16 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,67 (br t, J=7,6 Гц, 2H), 1,38 (s, 12H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,70 мин, MS (ESI) m/z: 432,1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 154b: 4'-((2-бутил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(154b)

Раствор промежуточного соединения 154a (37 мг, 0,073 ммоль), 2-бром-4-метилпиридина (25 мг, 0,15 ммоль) и Pd-XPhos G3 (2,5 мг, 2,9 мкмоль) в THF (1,5 мл) и K_3PO_4 (1,0 M, 0,15 мл, 0,15 ммоль) дегазировали Ar в течение 1 мин. Реакционную смесь герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. LC-MS свидетельствовали о завершении реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (0-15% MeOH в CH_2Cl_2 в течение 10 мин с использованием 4 г силикагелевого картриджа). Желаемые фракции объединяли и далее очищали методом препаративной HPLC (методика E) с получением промежуточного соединения 154b (20 мг, 0,042 ммоль, 58% выход) в виде белого лиофилизата. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,75 мин, MS (ESI) m/z: 479,0 $(M+H)^+$.

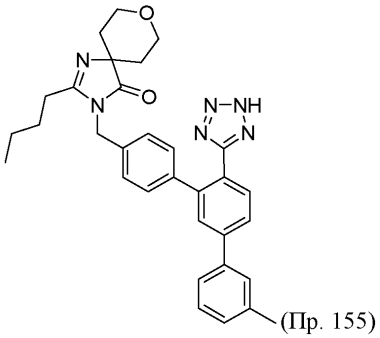
Пример 154.

Промежуточное соединение 154b (20 мг, 0,042 ммоль) растворяли в толуоле (836 мкл). Добавляли Bu_2SnO (26 мг, 0,10 ммоль) и TMS-N_3 (83 мкл, 0,63 ммоль) и реакционную смесь герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали при 105°C в течение ночи. LC-MS свидетельствовали о завершении реакции. Толуол удаляли путем продувания медленным потоком N_2. Смесь очищали методом препаративной HPLC (методика G) с получением соединения согласно примеру 154 (7,3 мг, 0,011 ммоль, 26,7% выход).

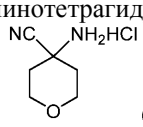
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,28 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,01 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (br t, J=7,6 Гц, 2H), 2,21 (dt, J=12,6, 7,7 Гц, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,53 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 0,84 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 1,0 мин, MS (ESI) m/z: 522,0 $(M+H)^+$. Чистота по данным аналитической HPLC (методика A2): 97%.

Пример 155: 2-бутил-3-((3"-метил-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он


(Пр. 155)

Промежуточное соединение 155a: 4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрилгидрохлорид

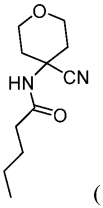

(155a)

К раствору тетрагидро-4H-пиран-4-она (1,3 г, 13 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 7н. аммиак/MeOH (3,71 мл, 26,0 ммоль) при к.т. Смесь охлаждали на ледяной бане и AcOH (0,82 мл, 14,28 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем NaCN (0,636 г, 12,98 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь нагревали до 50°C на масляной бане в течение 2 ч и при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали, EtOAc добавляли в концентрированную смесь и перемешивали в течение 15 мин. Взвесь удаляли путем фильтрования и влажный осадок дважды промывали EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали и неочищенный образец разделяли в DCM (20 мл) и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (4,87 мл, 19,48 ммоль) при к.т. в течение 15 мин. Выпадал осадок, и смесь концентрировали. Остаток растирали с эфиром. Указанное в заголовке соединение (промежуточное соединение 155a, 2,1 г, 12,91 ммоль, 99% выход) получали путем фильтрования в виде беловатого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,13 (dd, J=12,7, 4,7 Гц, 2H), 3,71-3,63 (m, 2H), 2,24 (dd, J=12,9, 1,4

Гц, 2H), 2,08-1,91 (m, 2H).

Промежуточное соединение 155b: N-(4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)пентанамид

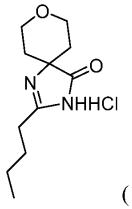


(155b)

К раствору 4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрилгидрохлорида (155a, 230 мг, 1,414 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли карбонат калия (1016 мг, 7,35 ммоль) в H_2O (4 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане. К перемешиваемому раствору по каплям добавляли пентаноилхлорид (0,235 мл, 1,980 ммоль) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при к.т. в течение 3 ч. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 155b, 240 мг, 1,141 ммоль, 81% выход) в виде масла. LC-MS (методика A5): 1,63 мин, $[M+H]^+$=221,1;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,43 (br s, 1H), 3,91 (dt, J=12,6, 4,0 Гц, 2H), 3,72 (ddd, J=12,4, 10,1, 2,5 Гц, 2H), 2,33 (dt, J=13,5, 1,9 Гц, 2H), 2,26 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,93 (ddd, J=13,8, 10,0, 4,0 Гц, 2H), 1,74-1,56 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 155c: 2-бутил-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-онгидрохлорид

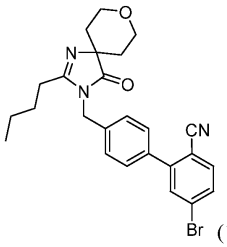


(155c)

К раствору N-(4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)пентанамида (промежуточное соединение 155b, 160 мг, 0,761 ммоль) в н-пропаноле (2 мл) по каплям добавляли 4н. HCl в диоксане (1,902 мл, 7,61 ммоль). Смесь нагревали до 50°C на масляной бане в течение ночи. Смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 155c, 188 мг, 0,761 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 0,91 мин, $[M+H]^+$=221,1;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,16-3,93 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 2H), 2,99-2,70 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,90 (br dd, J=7,6, 4,0 Гц, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,04 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 155d: 5-бром-4'-((2-бутил-4-оксо-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил

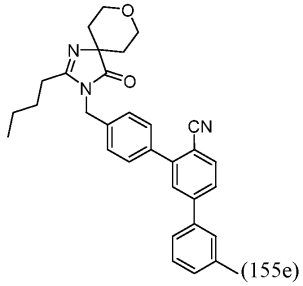


(155d)

2-Бутил-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он, HCl (промежуточное соединение 155c, 260 мг, 1,054 ммоль) растворяли в DMF (5 мл). Добавляли NaH (105 мг, 2,63 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, 5-бром-4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (I-002, 388 мг, 1,106 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 155d, 383 мг, 0,797 ммоль, 76% выход) в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 2,44 мин, $[M+H]^+$=480,1 и 482,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,64 (dt, J=15,1, 7,6 Гц, 2H), 1,50 (br d, J=13,5 Гц, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 155e: 4"-((2-бутил-4-оксо-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-3-ил)метил)-3-метил-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(155e)

Смесь 5-бром-4'-((2-бутил-4-оксо-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточное соединение 155d, 25 мг, 0,052 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (21,23 мг, 0,156 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,104 мл, 0,156 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (4,25 мг, 5,20 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 155e, 25 мг, 0,051 ммоль, 98% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,57 мин, $[M+H]^+$=492,2;

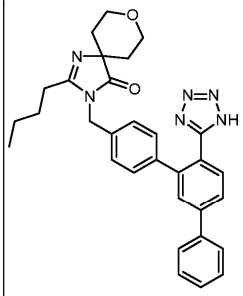
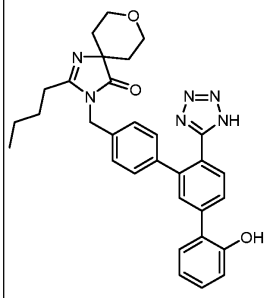
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,52 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 1,40 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 155: 2-бутил-3-((3"-метил-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он.

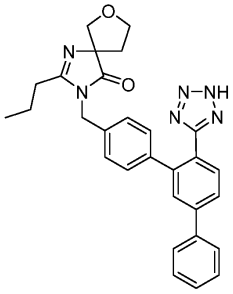
К раствору 4"-((4-оксо-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрила (промежуточное соединение 155e, 24 мг, 0,051 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (25,3 мг, 0,102 ммоль) и TMS-N_3 (0,067 мл, 0,509 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 24-64% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 14,1 мг (0,026 ммоль, 51,9% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 155. LC-MS (методика A3): 1,41 мин, $[M+H]^+$=535,25;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84-7,76 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,66 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 7,08 (br d, J=8,1 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,82-3,73 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,52 (quin, J=7,3 Гц, 2H), 1,39-1,24 (m, 4H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 155d, как описано выше для примера 155. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A3, методика A4 или методика A5.

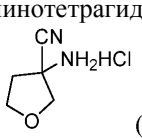
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M + H]^+$; вр. удерж.; (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
156		520,64	521,06; 1,53 мин (Методика А3)	7,85 - 7,76 (m, 3H), 7,74 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,20 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,09 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,88 (br d, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 2,52 (br s, 6H), 2,36 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 4H), 0,82 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
157		536,64	537,13; 1,34 (Методика А3)	7,64 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,16 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,05 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,97 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,91 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 2,35 (br t, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,51 (dt, *J*=14,7, 7,4 Гц, 2H), 1,38 - 1,21 (m, 4H), 0,81 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)

Пример 158-энантиомер 1: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он:



(Пр. 158)

Промежуточное соединение 158a: 3-аминотетрагидрофуран-3-карбонитрилгидрохлорид

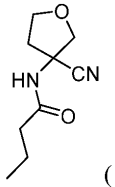


(158a)

К раствору дигидрофуран-3(2H)-она (0,8 г, 9,29 ммоль) в MeOH (4 мл) при к.т. добавляли 7н. аммиак/MeOH (2,66 мл, 18,59 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и AcOH (0,585 мл, 10,22 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем NaCN (0,455 г, 9,29 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь нагревали до 50°C на масляной бане в течение 2 ч и при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали, EtOAc добавляли в концентрированную смесь и перемешивали в течение 15 мин. Взвесь удаляли путем фильтрования и влажный осадок промывали EtOAc 2 раза. Объединенные фильтраты концентрировали и неочищенный образец разделяли в DCM (20 мл) и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (3,48 мл, 13,94 ммоль) при к.т. в течение 15 мин. Выпадал осадок, и смесь концентрировали. Остаток растирали с эфиром. Указанное в заголовке соединение (промежуточное соединение 158a, 1,30 г, 8,92 ммоль, 96% выход) получали путем фильтрования в виде беловатого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,22-4,14 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,02 (td, J=8,9, 6,6 Гц, 1H), 2,80 (ddd, J=14,2, 8,7, 5,5 Гц, 1H), 2,46 (dt, J=14,4, 7,3 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 158b: N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)бутирамид

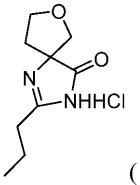


(158b)

К раствору 3-аминотетрагидрофуран-3-карбонитрила, HCl (промежуточное соединение 158a, 400 мг, 2,69 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли карбонат калия (1935 мг, 14,00 ммоль) в H_2O (8 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане, бутирилхлорид (0,394 мл, 3,77 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при к.т. в течение 3 ч. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 158b, 410 мг, 2,250 ммоль, 84% выход) в виде масла. LC-MS (методика A5): 0,92 мин, $[M+H]^+$=183,1;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,24 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,04-0,85 (m, 3H).

Промежуточное соединение 158c: 2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-онгидрохлорид

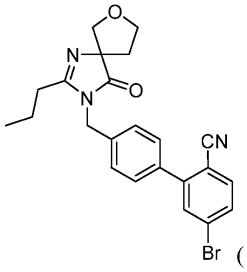


(158c)

К раствору N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)бутирамида (промежуточное соединение 158b, 410 мг, 2,250 ммоль) в н-пропаноле (6 мл) по каплям добавляли 4н. HCl в диоксане (5,62 мл, 22,50 ммоль). Смесь нагревали до 50°C на масляной бане в течение ночи. Смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 158c, 492 мг, 2,250 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 0,40 мин, $[M+H]^+$=221,1;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,23-4,12 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,93 (d, J=10,2 Гц, 1H), 2,85 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,41 (dt, J=13,7, 6,8 Гц, 1H), 1,98-1,74 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 158d: 5-бром-4'-((4-оксо-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил

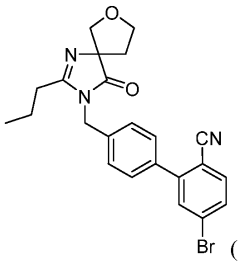


(158d)

2-Пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он, HCl (промежуточное соединение 158c, 492 мг, 2,25 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Добавляли NaH (225 мг, 5,63 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, 5-бром-4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (I-002, 829 мг, 2,363 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 158d, 620 мг, 1,371 ммоль, 60,9% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 2,30 мин, $[M+H]^+$=452,1 и 454,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,78 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,27-4,17 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 3H), 2,18 (ddd, J=12,3, 6,8, 5,4 Гц, 1H), 1,79-1,63 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 158e-энантиомер 1: 5-бром-4'-((4-оксо-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил



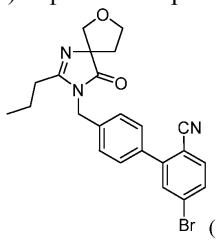
(158e, энантиомер 1)

Промежуточное соединение 158d-рацемат (620 мг, 1,371 ммоль) разделяли на два пика с помощью прибора PIC Solution SFC Prep-200 при следующих условиях препаративной хроматографии: колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO_2; условия потока: 85 мл/мин, 120 бар, 40°C; длина волны детекции: 220 нм; характеристики вкола: 0,5 мл ~155 мг/мл в IPA/ACN. Чистоту каждой фракции определяли с использованием указанных ниже условий аналитической хроматографии: прибор: Aurora Analytical SFC; Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO_2; условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны детекции: 220 нм; характеристики вкола: 10 мкл ~0,2 мг/мл в MeOH.

Пик 1 собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 158e-энантиомера 1 (200 мг, 0,44 ммоль, 32% выход): энантиомерная чистота > 99%. Вр. удерж. в хиральной аналитической хроматографии = 7,75 мин. LC-MS (методика A5): 2,30 мин, $[M+H]^+$=452,1 и 454,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,78 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,28-4,09 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 2,52-2,28 (m, 3H), 2,18 (ddd, J=12,3, 6,9, 5,2 Гц, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 158f-энантиомера 2: 5-бром-4'-((4-оксо-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил

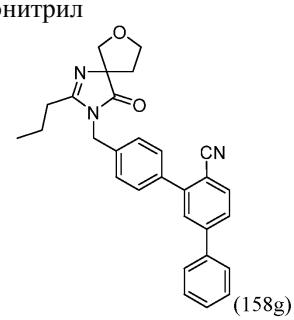


(158f, энантиомер 2)

Пик 2 собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 158f-энантиомера 2 (200 мг, 0,44 ммоль, 32% выход): энантиомерная чистота: 94%. Вр. удерж. в хиральной аналитической хроматографии = 10,01 мин. LC-MS (методика A5): 2,30 мин, $[M+H]^+$=452,1 и 454,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,77 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,26-4,11 (m, 2H), 3,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 3H), 2,16 (ddd, J=12,3, 6,7, 5,5 Гц, 1H), 1,83-1,64 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 158g: 4"-((4-оксо-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(158g)

Смесь 5-бром-4'-((4-оксо-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрила (промежуточное соединение 158e, 25 мг, 0,055 ммоль) и фенилбороновой кислоты (10,11 мг, 0,083 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,111 мл, 0,166 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (4,51 мг, 5,53 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 158g, 24 мг, 0,055 ммоль, 100% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,46 мин, $[M+H]^+$=450,2;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,78 (s,

2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,52 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 1,40 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).

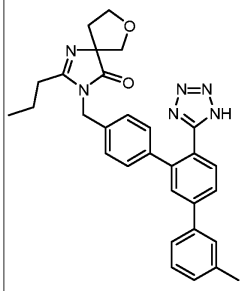
Пример 158-энантиомер 1: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

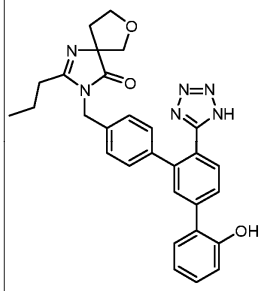
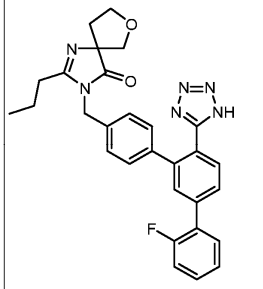
К раствору 4"-((4-оксо-2-пропил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрила (промежуточное соединение 158g, 24 мг, 0,055 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (27,7 мг, 0,111 ммоль) и TMS-N_3 (0,074 мл, 0,556 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC два раза (Первый: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 6-52% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин; Второй: колонка:

XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 11-51% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 8,0 мг (0,016 ммоль, 29,2% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 158-энантиомер 1. LC-MS (методика A3): 1,38 мин, $[M+H]^+$=493,18;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (br d, J=7,4 Гц, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,23 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 7,08 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,01 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,82-3,70 (m, 2H), 2,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,19 (dt, J=12,3, 7,7 Гц, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H).

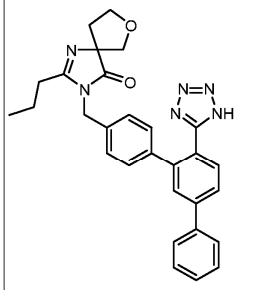
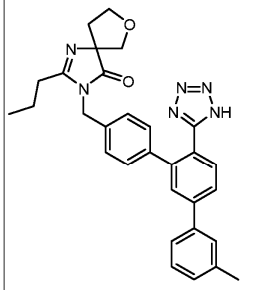
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 158e-энантиомера 1, как описано выше для примера 158-энантиомера 1. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A3, методика A4 или методика A5.

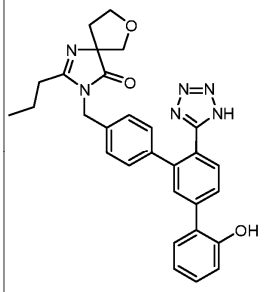
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M + H]^+$; вр. удерж.; (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
159		506,61	507,03; 1,5 мин (Методика A3)	7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (br d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,38 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 3H), 7,08 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,00 (dd, *J*=7,6, 6,0 Гц, 2H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 2H), 2,18 (dt, *J*=12,4, 7,8 Гц, 1H), 2,02 (td, *J*=11,8, 5,4 Гц, 1H), 1,73 - 1,50 (m, 2H), 0,88 (t, *J*=7,4 Гц, 3H)

160		508,58	509,01; 1,19 мин (Методика А3)	7,65 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (br d, *J*=6,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 7,07 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,91 (br t, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 2,34 (br t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,58 (br dd, *J*=14,6, 7,4 Гц, 2H), 0,88 (q, *J*=7,2 Гц, 3H)
161		510,57	511,01; 1,38 мин (Методика А3)	7,72 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,17 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,07 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,99 (br t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,86 - 3,66 (m, 2H), 2,33 (br t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,17 (dt, *J*=12,4, 7,8 Гц, 1H), 2,01 (dt, *J*=12,1, 5,9 Гц, 1H), 1,64 - 1,46 (m, 2H), 0,87 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)

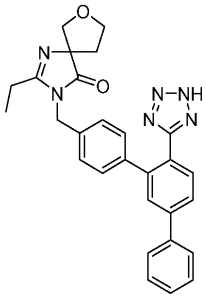
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 158f-энантиомера 2, как описано выше для примера 158.

Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика А3, методика А4 или методика А5.

162		492,58	493,32; 1,34 мин (Методика А3)	7,77 (br d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (br t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,07 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,00 (br t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,84 - 3,63 (m, 2H), 2,36 (br t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,19 (dt, *J*=12,2, 7,8 Гц, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,67 - 1,46 (m, 2H), 0,90 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H)
163		506,61	507,4; 1,73 мин (Методика А3)	7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (br d, *J*=10,1 Гц, 2H), 7,57 (br d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,38 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 7,07 (br d, *J*=8,2 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,00 (br t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (br t, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 0,90 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)

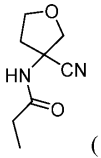
164		508,58	509,01; 1,18 мин (Методика А3)	7,76 (br s, 1H), 7,68 (br s, 2H), 7,41 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,23 (br t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (br s, 4H), 6,99 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,93 (br t, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,99 (br t, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 2,32 (br t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,18 (dt, *J*=12,2, 7,6 Гц, 1H), 2,01 (dt, *J*=11,8, 5,8 Гц, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 0,88 - 0,84 (m, 3H)

Пример 165: 4"-((2-этил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(Пр. 165, энантиомер 1)

Промежуточное соединение 165a: N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)пропионамид

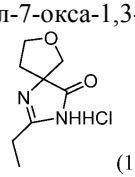


(165a)

К раствору промежуточного соединения 158a (600 мг, 4,04 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли карбонат калия (2902 мг, 21,00 ммоль) в H_2O (10 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане, к перемешиваемому раствору по каплям добавляли пропионилхлорид (523 мг, 5,65 ммоль) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при к.т. в течение 3 ч. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 165a, 500 мг, 2,97 ммоль, 73,6% выход) в виде масла. LC-MS (методика A5): 0,39 мин, $[M+H]^+$=169,1;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 9,37 (br s, 1H), 4,80 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,61-4,43 (m, 3H), 3,18 (ddd, J=13,3, 7,6, 6,9 Гц, 1H), 3,05 (ddd, J=13,3, 7,5, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (q, J=7,7 Гц, 2H), 1,63 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 165b: 2-этил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-онгидрохлорид

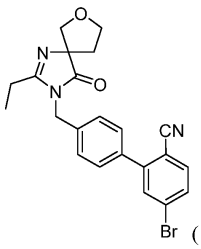


(165b)

К раствору промежуточного соединения 165a (500 мг, 2,97 ммоль) в н-пропаноле (7,5 мл) по каплям добавляли 4н. HCl в диоксане (7,43 мл, 29,7 ммоль) по каплям. Смесь нагревали до 50°C на масляной бане в течение ночи. Смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 165b, 600 мг, 2,93 ммоль, 99% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 0,28 мин, $[M+H]^+$=169,1;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,77-4,72 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,53 (d, J=9,9 Гц, 1H), 3,57 (q, J=7,4 Гц, 2H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,94 (dt, J=13,4, 8,0 Гц, 1H), 1,98 (t, J=7,6 Гц, 3H).

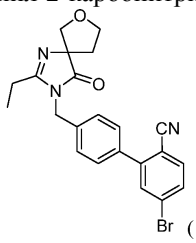
Промежуточное соединение 165c: 5-бром-4'-((2-этил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил


(165 c, рацемат)

Промежуточное соединение 165b (400 мг, 1,954 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Добавляли NaH (176 мг, 4,40 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, 5-бром-4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (I-002, 720 мг, 2,052 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ISCO (DCM/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 165c, 450 мг, 1,027 ммоль, 52,5% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 2,29 мин, $[M+H]^+$=438,1 и 440,1;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 7,76 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,85 (d, J=5,0 Гц, 2H), 4,23-4,12 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 2,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,37 (dt, J=12,7, 7,7 Гц, 1H), 2,17 (ddd, J=12,4, 6,9, 5,4 Гц, 1H), 1,20 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 165d-энантиомер 1: 5-бром-4'-((2-этил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил

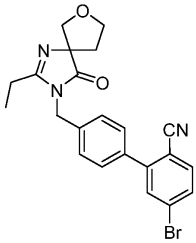

(165d)

Промежуточное соединение 165c-рацемат (450 мг, 1,027 ммоль) разделяли на два пика с помощью прибора PIC Solution SFC Prep-200 при следующих условиях препаративной хроматографии: колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO_2; условия потока: 85 мл/мин, 120 бар, 40°C; длина волны детекции: 220 нм; характеристики вкола: 0,5 мл ~155 мг/мл в IPA/MeOH. Чистоту каждой фракции определяли с использованием указанных ниже условий аналитической хроматографии: прибор: Aurora Analytical SFC; Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20% IPA/80% CO_2; условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны детекции: 220 нм; характеристики вкола: 10 мкл ~0,2 мг/мл в MeOH.

Пик 1 собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 165d-энантиомера 1 (100 мг, 0,23 ммоль, 22% выход): энантиомерная чистота > 99%. Вр. удерж. в хиральной аналитической хроматографии = 8,72 мин. LC-MS (методика A5): 2,29 мин, $[M+H]^+$=438,1 и 440,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,78 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,30-4,12 (m, 2H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 2,55-2,28 (m, 3H), 2,19 (ddd, J=12,4, 6,9, 5,5 Гц, 1H), 1,27-1,23 (m, 3H).

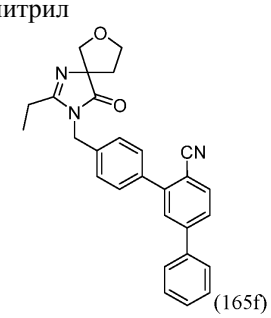
Промежуточное соединение 165e-энантиомер 2: 5-бром-4'-((2-этил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил


(165e)

Пик 2 собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 165e-энантиомера 2 (100 мг, 0,23 ммоль, 22% выход): энантиомерная чистота 95,4%. Вр. удерж. в хиральной аналитической хроматографии = 11,52 мин. LC-MS (методика A5): 2,29 мин, $[M+H]^+$=438,1 и 440,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, J=2,8 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,78 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,28-4,11 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 3H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 3H).

Промежуточное соединение 165f: 4"-((2-этил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил


(165f)

Смесь промежуточного соединения 165d-энантиомера 1, 25 мг, 0,057 ммоль) и фенилбороновой кислоты (10,43 мг, 0,086 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,114 мл, 0,171 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (4,66 мг, 5,70 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 165f, 24 мг, 0,057 ммоль, 100% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,48 мин, $[M+H]^+$=436,2;

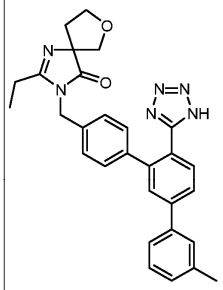
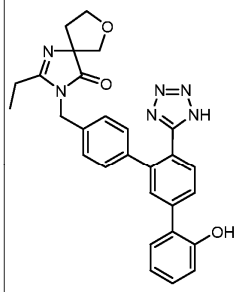
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (t, J=7,6 Гц, 4H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,79 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,29-4,16 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 2,68-2,35 (m, 3H), 2,20 (dt, J=12,4, 6,2 Гц, 1H), 1,27-1,23 (m, 3H).

Пример 165-энантиомер 1: 4"-((2-этил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил.

К раствору промежуточного соединения 165f, 25 мг, 0,057 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (28,4 мг, 0,114 ммоль) и TMS-N_3 (0,076 мл, 0,570 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 11-51% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 22,7 мг (0,047 ммоль, 83% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 165-энантиомер 1. LC-MS (методика A3): 1,29 мин, $[M+H]^+$=479,04;

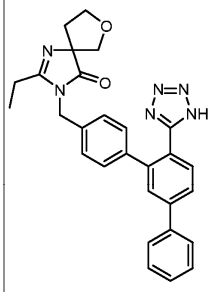
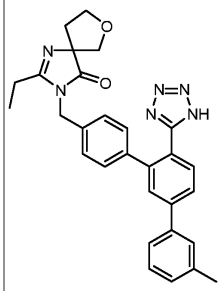
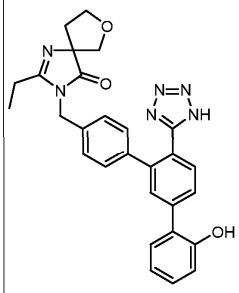
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87-7,79 (m, 3H), 7,75 (br d, J=10,1 Гц, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,20 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,12 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,00 (br t, J=6,7 Гц, 2H), 3,81-3,69 (m, 2H), 2,39 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,18 (dt, J=12,4, 7,7 Гц, 1H), 2,02 (dt, J=12,2, 5,8 Гц, 1H), 1,08 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 165d-энантиомера 1, как описано выше для примера 165-энантиомера 1. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A3, методика A4 или методика A5.

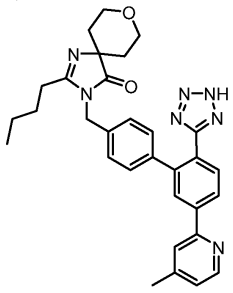
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M + H]^+$; вр. удерж.; (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
166		492,58	493,3; 1,46 мин (Методика A3)	7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (br d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,38 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 7,11 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,01 (dd, *J*=7,4, 6,1 Гц, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 5H), 2,19 (dt, *J*=12,4, 7,7 Гц, 1H), 2,03 (dt, *J*=12,2, 5,9 Гц, 1H), 1,09 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)
167		494,56	495,38; 1,15 мин (Методика A3)	7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,21 (br t, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,92 (br t, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,00 (br t, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,07 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H)

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из 5-бром-4'-((2-этил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрила (165e-энантиомера 2, как описано выше для примера 165-энантиомера 1.

Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A3, методика A4 или методика A5.

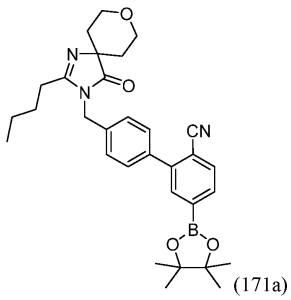
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; вр. удерж.; (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
168		478,56	479,23; 1,33 мин (Методика А3)	7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,21 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,10 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,01 (dd, *J*=7,5, 6,1 Гц, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 2,39 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,18 (dt, *J*=12,3, 7,8 Гц, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,09 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)
169		492,58	493,02; 1,4 мин (Методика А3)	7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,39 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,24 (br d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,11 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,00 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 5H), 2,18 (dt, *J*=12,5, 7,8 Гц, 1H), 2,02 (dt, *J*=12,1, 5,9 Гц, 1H), 1,08 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)
170		494,56	495,25; 1,09 мин (Методика А3)	7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 7,07 (br d, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,97 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,91 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,00 (dd, *J*=7,6, 6,0 Гц, 2H), 3,87 - 3,61 (m, 2H), 2,39 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,18 (dt, *J*=12,4, 7,8 Гц, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,08 (t, *J*=7,3 Гц, 3H)

Пример 171: 2-бутил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он



(Пр. 171)

Промежуточное соединение 171a: 4'-((2-бутил-4-оксо-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-3-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

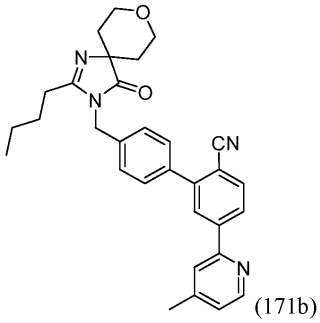

(171a)

Промежуточное соединение 155d (240 мг, 0,500 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (190 мг, 0,749 ммоль), KOAc (123 мг, 1,249 ммоль) в диоксане (4 мл) дегазировали путем барботирования Ar в течение 1 мин, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (20,40 мг, 0,025 ммоль). Смесь герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали на масляной бане при 125°C в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагелевый картридж, очищали с помощью ISCO (DCM/MeOH, 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 171a, 240 мг, 0,455 ммоль, 91% выход).

LC-MS (методика A5): 2,22 мин, $[M+H]^+$=446,1;

^1H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1H), 7,87 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,06 (ddd, J=13,5, 9,6, 4,4 Гц, 2H), 1,65 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 1,52 (br d, J=13,5 Гц, 2H), 1,42-1,38 (m, 2H), 1,27 (s, 12H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 171b: 4'-((2-бутил-4-оксо-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-3-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(171b)

Раствор промежуточного соединения 171a (30 мг, 0,057 ммоль), 2-бром-4-метилпиридина (24,46 мг, 0,142 ммоль) и Pd-XPhos G3 (1,926 мг, 2,275 мкмоль) в THF (1,5 мл) добавляли K_3PO_4 (1,0 M, 0,114 мл, 0,114 ммоль). Смесь дегазировали Ar в течение 1 мин, затем герметично закупоривали в сосуде высокого давления и нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ISCO (DCM/MeOH, 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 171b, 28 мг, 0,057 ммоль, 100% выход).

LC-MS (методика A5): 2,18 мин, $[M+H]^+$=393,3;

^1H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62-8,51 (m, 1H), 8,26-8,13 (m, 1H), 8,09-7,80 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,3, 5,2 Гц, 1H), 6,95-6,84 (m, 1H), 4,77 (d, J=12,7 Гц, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 2,47 (d, J=8,0 Гц, 3H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 1,38 (br dd, J=14,6, 7,4 Гц, 2H), 0,93-0,83 (m, 3H).

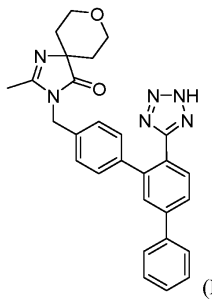
Пример 171: 2-бутил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он.

К раствору 4'-((2-бутил-4-оксо-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-3-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточное соединение 171b, 28,1 мг, 0,057 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (28,4 мг, 0,114 ммоль) и $TMS-N_3$ (0,076 мл, 0,570 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 12-52% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 5,4 мг (9,68 мкмоль, 16,98% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 171. LC-MS (методика A3): 1,36 мин, $[M+H]^+$=536,09;

^1H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (br s, 2H), 8,35-7,71 (m, 4H), 7,33-6,91 (m, 4H), 4,68 (br s, 2H), 3,99-3,81 (m, 2H), 3,80-3,61 (m, 2H), 2,40 (br s, 3H), 2,34 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 1,94-1,64 (m, 2H), 1,60-1,40

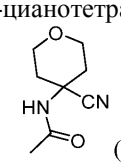
(m, 2H), 1,37-1,23 (m, 4H), 0,91-0,77 (m, 3H).

Пример 172: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-метил-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он



(Пр. 172)

Промежуточное соединение 172a: N-(4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид

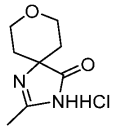


(172a)

К раствору промежуточного соединения 155a (500 мг, 3,07 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли карбонат калия (2,2 г, 16 ммоль) в H_2O (8 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане. Ацетилхлорид (0,306 мл, 4,30 ммоль) в DCM (4 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при к.т. в течение 3 ч. Органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали (2X) добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (DCM/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 172a, 100 мг, 0,595 ммоль, 19,34% выход) в виде масла.

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 3,92 (dt, J=12,4, 4,1 Гц, 2H), 3,78-3,62 (m, 2H), 2,33 (br d, J=13,5 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,93 (ddd, J=13,8, 10,0, 4,0 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 172b: 2-метил-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-онгидрохлорид

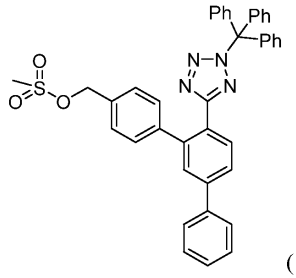


(172b)

К раствору промежуточного соединения 172a (100 мг, 0,595 ммоль) в н-пропаноле (1,5 мл) по каплям добавляли 4н. HCl в диоксане (1,486 мл, 5,95 ммоль). Смесь нагревали до 50°C на масляной бане в течение ночи. Смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 172b, 120 мг, 0,586 ммоль, 99% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,11-4,01 (m, 2H), 3,76 (ddd, J=12,3, 9,4, 3,0 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,11 (ddd, J=14,0, 9,6, 4,4 Гц, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H).

Промежуточное соединение 172c: (6'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метилметансульфонат



(172c)

Раствор I-003 (3 г, 5,26 ммоль) и TEA (1,832 мл, 13,14 ммоль) в THF (10 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,498 мл, 6,31 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали добавлением DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 172c, 3,4 г, 5,24 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,64 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,33-7,30 (m, 4H), 7,29 (s, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,95 (d, J=7,7 Гц, 5H), 5,17 (s, 2H), 2,87 (s, 3H).

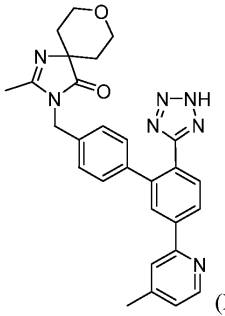
Пример 172: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-метил-8-окса-1,3-

диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он.

Промежуточное соединение 172b (23 мг, 0,112 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). Добавляли NaH (10,11 мг, 0,253 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, промежуточное соединение 172c (72,9 мг, 0,112 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) и концентрировали. Образец повторно растворяли в DCM (1 мл) и обрабатывали 0,1 мл 4н. HCl в диоксане в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 8-48% B в течение 23 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 22,4 мг (0,047 ммоль, 41,6% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 172. LC-MS (методика A3): время удерживания: 1,26 мин, $[M+H]^+$=479,1;

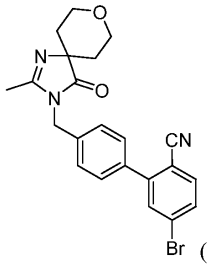
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 (br d, J=7,8 Гц, 3H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,87 (dt, J=11,3, 3,8 Гц, 2H), 3,80-3,67 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,34 (br d, J=13,5 Гц, 2H).

Пример 173: 2-метил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он



(Пр. 173)

Промежуточное соединение 173a: 5-бром-4'-((2-метил-4-оксо-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил



(173a)

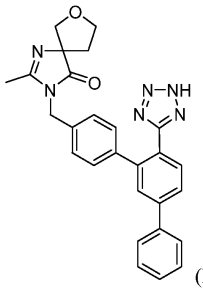
Промежуточное соединение 172b (100 мг, 0,489 ммоль) растворяли в DMF (3 мл). Добавляли NaH (44,0 мг, 1,099 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, I-002 (172 мг, 0,489 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 173a, 120 мг, 0,274 ммоль, 56,0% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 2,30 мин, $[M+H]^+$=438,1 и 440,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (ddd, J=13,8, 9,9, 4,4 Гц, 2H), 1,48 (br d, J=13,5 Гц, 2H).

Пример 173: 2-метил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-4-он аналогичным образом получали из 5-бром-4'-((2-метил-4-оксо-8-окса-1,3-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрила (промежуточного соединения 173a), как описано выше для примера 171. LC-MS (методика A5): 1,06 мин, $[M+H]^+$=494,23;

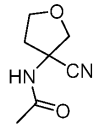
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,12 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,33 (br d, J=13,1 Гц, 2H).

Пример 174-энантиомер 1: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-метил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 174)

Промежуточное соединение 174a: N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)ацетамид

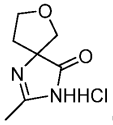


(174a)

К раствору промежуточного соединения 158a (500 мг, 2,7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,876 мл, 13,46 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане, к перемешиваемому раствору по каплям добавляли ацетилхлорид (0,335 мл, 4,71 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь концентрировали и остаток непосредственно очищали с помощью ISCO (DCM/MeOH, 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 174a, 300 мг, 1,946 ммоль, 72,0% выход) в виде масла.

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,22 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,05-3,91 (m, 3H), 2,61 (ddd, J=13,3, 7,8, 6,9 Гц, 1H), 2,43 (ddd, J=13,4, 7,4, 5,9 Гц, 1H), 2,01 (s, 3H).

Промежуточное соединение 174b: 2-метил-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-онгидрохлорид

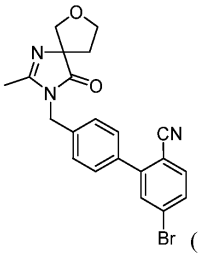


(174b)

К раствору промежуточного соединения 174a (300 мг, 1,946 ммоль) в н-пропаноле (3 мл) по каплям добавляли 4н. HCl в диоксане (4,86 мл, 19,46 ммоль). Смесь нагревали до 50°C на масляной бане в течение ночи. Смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 174b, 492 мг, 2,250 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 0,34 мин, $[M+H]^+$=155,1;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 4,20-4,11 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,91 (d, J=9,9 Гц, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,40 (dt, J=13,7, 6,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 174c: 5-бром-4'-((2-метил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил

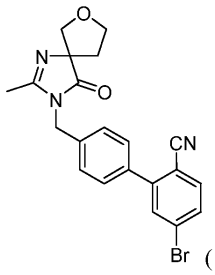


(174c)

Промежуточное соединение 174b (371 мг, 1,946 ммоль) растворяли в DMF (8 мл). Добавляли NaH (175 мг, 4,38 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, I-002 (683 мг, 1,946 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ISCO (DCM/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 174c, 560 мг, 1,320 ммоль, 67,8% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 2,24 мин, $[M+H]^+$=424,1 и 426,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,78 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,31-4,12 (m, 2H), 4,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 2,41 (dt, J=12,4, 8,0 Гц, 1H), 2,27-2,10 (m, 4H).

Промежуточное соединение 174d-энантиомер 1: 5-бром-4'-((2-метил-4-оксо-7-окса-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)бифенил-2-карбонитрил



(174d)

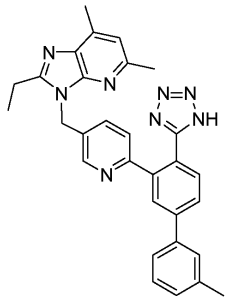
Промежуточное соединение 174c-рацемат (1,2 г, 2,83 ммоль) разделяли на два пика с помощью прибора PIC Solution SFC Prep-200 при следующих условиях препаративной хроматографии: колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 25% IPA/75% CO_2; условия потока: 85 мл/мин, 120 бар, 40°C; длина волны детекции: 238 нм; характеристики вкола: 1 мл ~30 мг/мл в MeOH/ACN. Чистоту каждой фракции определяли с использованием указанных ниже условий аналитической хроматографии: прибор: Aurora Analytical SFC; Колонка: Chiralpak AD-H 4,6×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 25% IPA/75% CO_2; условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны детекции: 220 нм; характеристики вкола: 10 мкл 0,2 мг/мл в MeOH. Пик 1 собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 174d-энантиомера 1 (300 мг, 0,707 ммоль, 25% выход): энантиомерная чистота > 99,0%. Вр. удерж. в хиральной аналитической хроматографии = 8,14 мин. LC-MS (методика A5): 2,24 мин, $[M+H]^+$=424,1 и 426,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,57 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,79 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 2,57-2,29 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 4H).

Пример 174-энантиомер 1 получали из промежуточного соединения 174d-энантиомера 1, как описано выше для примера 165. LC-MS (методика A3): 1,3 мин, $[M+H]^+$=465,25;

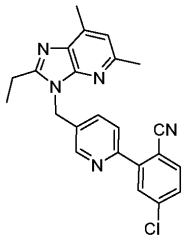
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (br d, J=7,9 Гц, 3H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,12 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,75 (q, J=8,9 Гц, 2H), 2,17 (dt, J=12,3, 7,9 Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (dt, J=11,7, 6,0 Гц, 1H).

Пример 175: 2-этил-5,7-диметил-3-((6-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр. 175)

Промежуточное соединение 175a: 4-хлор-2-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)бензонитрил



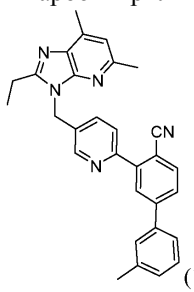
175a

Смесь промежуточного соединения 039a (100 мг, 0,290 ммоль) и (5-хлор-2-цианофенил)бороновой кислоты (68,3 мг, 0,377 ммоль) в THF (3 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,579 мл, 0,869 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (11,83 мг, 0,014 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 70 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный образец в 2 мл DCM обрабатывали TEA (0,202 мл, 1,448 ммоль) с последующим добавлением TFAA (0,061 мл, 0,434 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 175a, 65 мг, 0,162 ммоль, 55,8% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,18 мин, $[M+H]^+$=402,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=9,9, 8,5 Гц, 2H),

7,63 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,88 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 175b: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-3'-метилбифенил-4-карбонитрил



(175b)

Смесь промежуточного соединения 175a (32 мг, 0,080 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (32,5 мг, 0,239 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,143 мл, 0,143 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (6,74 мг, 7,96 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 175b, 36 мг, 0,079 ммоль, 99% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,44 мин, $[M+H]^+$=458,2;

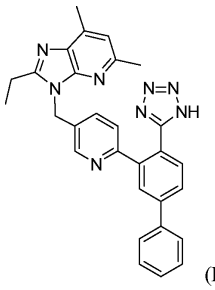
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 2,90 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 175: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-2"-(трифторметокси)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

К раствору 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (промежуточное соединение 175b, 36 мг, 0,079 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (39,2 мг, 0,157 ммоль) и TMS-N_3 (0,104 мл, 0,787 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-55% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением 29,6 мг (0,057 ммоль, 72% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 175. LC-MS (методика A3): 1,47 мин, $[M+H]^+$=501,23;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,85 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 176: 3-((6-(4-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

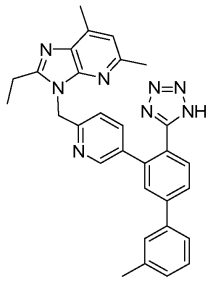


(Пр. 176)

Пример 176 аналогичным образом получали из промежуточного соединения 175a, как описано выше для примера 001. LC-MS (методика A3): 1,37 мин, $[M+H]^+$=487,22;

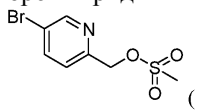
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,51 (br t, J=7,4 Гц, 3H), 7,44 (br d, J=4,7 Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,84 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 177: 2-этил-5,7-диметил-3-((5-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр. 177)

Промежуточное соединение 177a: (5-бромпиридин-2-ил)метилметансульфонат

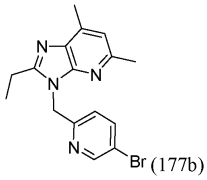


(177a)

Раствор (5-бромпиридин-2-ил)метанола (500 мг, 2,66 ммоль) в THF (10 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали TEA (0,482 мл, 3,46 ммоль) и метансульфонилхлоридом (0,252 мл, 3,19 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и смесь экстрагировали добавлением DCM. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением (5-бромпиридин-2-ил)метилметансульфоната (промежуточное соединение 177a, 700 мг, 2,63 ммоль, 99% выход), который использовали на следующей стадии без очистки. LC-MS (методика A5): 1,72 мин, $[M+H]^+$=265,9 и 267,9;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

Промежуточное соединение 177b: 3-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

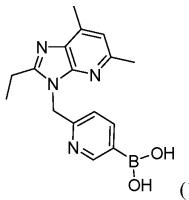


(177b)

К раствору промежуточного соединения 001c (200 мг, 1,141 ммоль) в DMF (4,1 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (59,3 мг, 1,484 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор промежуточного соединения 177a (349 мг, 1,313 ммоль) в DMF (1,6 мл) и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч до гашения насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали. Органическую фазу сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью ISCO (гекс./EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 177b, 320 мг, 0,927 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 2,02 мин, $[M+H]^+$=345,1 и 347,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,07-6,69 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,87 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 177c: 6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-3-илбороновая кислота

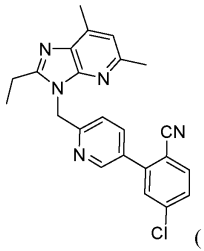


(177c)

Раствор промежуточного соединения 177b (320 мг, 0,927 ммоль), KOAc (182 мг, 1,854 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (259 мг, 1,020 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (37,8 мг, 0,046 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали и фильтровали через целит и очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex AXIA Luna 100×30 мм 5 мкм; подвижная фаза A: 10:90 ACN: H_2O с 10 мМ TFA; подвижная фаза B: 90:10 ACN: H_2O с 10 мМ TFA; градиент: 0-100% B в течение 10 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% B; скорость элюции: 40 мл/мин) с получением 400 мг (0,92 ммоль, 98% выход) указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 177c) в виде соли TFA. LC-MS (методика A5): 1,58 мин, $[M+H]^+$=311,2;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,64 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 8,24-8,03 (m, 1H), 7,58 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,89 (br d, J=5,5 Гц, 2H), 4,92 (br s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 177d: 4-хлор-2-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-3-ил)бензонитрил

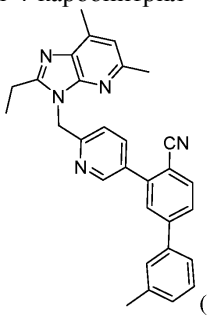


(177d)

Смесь промежуточного соединения 177c (177 мг, 0,418 ммоль) и 4-хлор-2-йодбензонитрила (100 мг, 0,380 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (1,012 мл, 1,518 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (15,50 мг, 0,019 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 177d, 120 мг, 0,299 ммоль, 79% выход) в виде желтого масла. LC-MS (методика A5): 2,17 мин, $[M+H]^+$=402,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,92 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 177e: 3-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-3'-метилбифенил-4-карбонитрил



(177e)

Смесь промежуточного соединения 177d (33 мг, 0,082 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (33,5 мг, 0,246 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,148 мл, 0,148 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (6,95 мг, 8,21 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 177e, 26 мг, 0,057 ммоль, 69,2% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,44 мин, $[M+H]^+$=458,2;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,72 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,47-7,37 (m, 4H), 7,15 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,95 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,6 Гц, 3H).

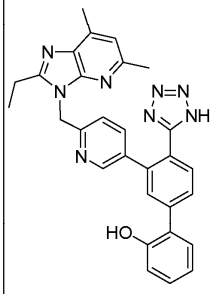
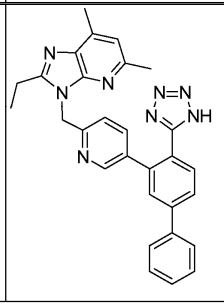
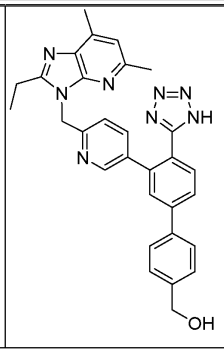
Пример 177: 2-этил-5,7-диметил-3-((5-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

К раствору промежуточного соединения 177e (26 мг, 0,057 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (28,3 мг, 0,114 ммоль) и TMS-N_3 (0,075 мл, 0,568 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 19-59% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 12,5 мг (0,025 ммоль, 43,6% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 177. LC-MS (методика A3): 1,54 мин, $[M+H]^+$=501,07;

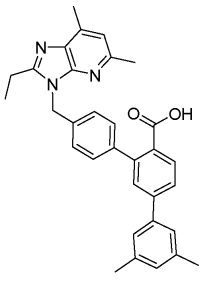
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 7,63 (br d, J=15,9 Гц, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,36 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,85 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного

соединения 177d, как описано выше для примера 177. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A3, методика A4 или методика A5.

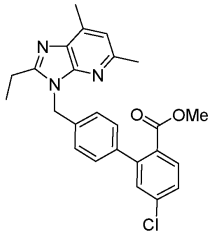
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр. удерж.; (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
178		502,58	503,28; 1,27 мин (Методика A3)	8,28 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,22 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,5 Гц, 3H)
179		486,58	487,31; 1,58 мин (Методика A3)	8,33 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,93 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 4H), 7,61 (dd, *J*=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,17 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,83 (q, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,26 (t, *J*=7,5 Гц, 3H)
180		516,61	517,2; 1,11 мин (Методика A3)	8,34 (s, 1H), 7,95 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 4H), 7,64 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,93 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,56 (br s, 3H), 1,30 (t, J=7,5 Гц, 3H)

Пример 181: 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-3,5-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоновая кислота



(Пр. 181)

Промежуточное соединение 181a: метил-5-хлор-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)бифенил-2-карбоксилат



(181a)

Смесь промежуточного соединения 001d (100 мг, 0,256 ммоль) и метил-4-хлор-2-йодбензоата (68,9 мг, 0,232 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,465 мл, 0,697 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (9,49 мг, 0,012 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 181a, 100 мг, 0,230 ммоль, 99% выход) в виде желтого масла. LC-MS (методика A5): 2,30 мин, $[M+H]^+$=434,1;

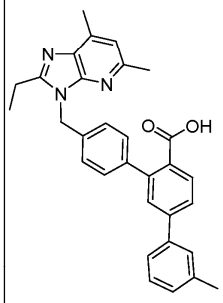
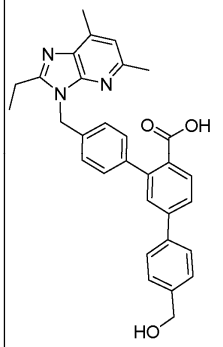
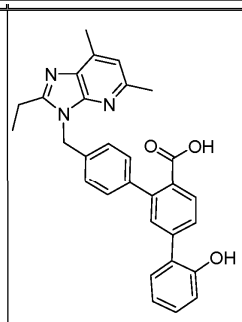
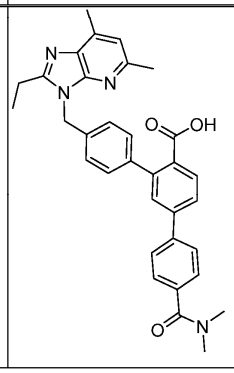
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,84 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 181: 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-3,5-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоновая кислота.

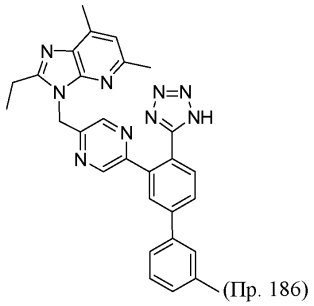
Смесь промежуточного соединения 181a (20 мг, 0,046 ммоль) и (3,5-диметилфенил)бороновой кислоты (20,74 мг, 0,138 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,083 мл, 0,083 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (1,951 мг, 2,304 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и 2,0 M NaOH (0,138 мл, 0,277 ммоль). Смесь повторно нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 15 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 28-68% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 8,5 мг (0,017 ммоль, 37,7% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 181. LC-MS (методика A3): 1,81 мин, $[M+H]^+$=490,34;.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,19 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,33 (s, 6H), 1,29 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 181a, как описано выше для примера 181. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A3, методика A4 или методика A5.

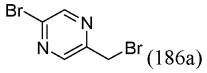
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр. удерж.; (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
182		475,59	476,13; 1,67 мин (Методика А3)	7,76 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 5H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,20 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,15 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,81 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,35(s, 3H), 1,28 - 1,23 (m, 3H).
183		491,59	492,29; 1,16 мин (Методика А3)	7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,74 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,39 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,25 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,97 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,5 Гц, 3H)
184		477,56	478,32; 1,27 мин (Методика А3)	7,74 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,60 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 7,18 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 6,88 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,80 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,54 (s, 6H), 1,23 (br d, J=7,6 Гц, 3H).
185		532,64	533,24; 1,34 мин (Методика А3)	7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,78 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,39 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,18 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 6H), 2,84 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,5 Гц, 3H)

Пример 186: 2-этил-5,7-диметил-3-((5-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиразин-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр. 186)

Промежуточное соединение 186a: 2-бром-5-(бромметил)пиразин

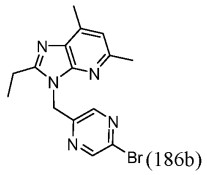


(186a)

2-Бром-5-метилпиразин (300 мг, 1,734 ммоль) растворяли в тетрахлориде углерода (8 мл), добавляли NBS (370 мг, 2,081 ммоль) и бензоилпероксид (21,00 мг, 0,087 ммоль) и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор возвращали к к.т., концентрировали в условиях пониженного давления и очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 186a, 140 мг, 0,556 ммоль, 32,1% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,77 мин, $[M+H]^+$=250,9 и 251,9;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (s, 2H), 4,58 (s, 2H).

Промежуточное соединение 186b: 3-((5-бромпиразин-2-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

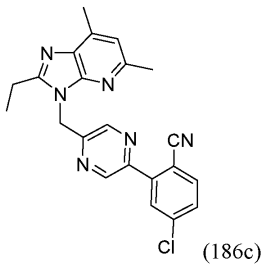


(186b)

К раствору промежуточного соединения 001c (108 мг, 0,618 ммоль) в DMF (2,0 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (29,6 мг, 0,741 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор промежуточного соединения 186[a] (140 мг, 0,648 ммоль) в DMF (0,8 мл) и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч до гашения насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью ISCO (гекс./EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 186b, 140 мг, 0,404 ммоль, 65,5% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,90 мин, $[M+H]^+$=346,0 и 348,0;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,96 (q, J=7,7 Гц, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 186c: 4-хлор-2-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиразин-2-ил)бензонитрил

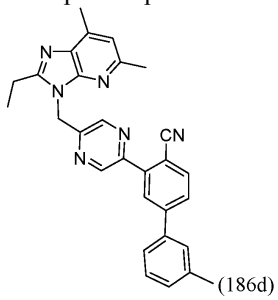


(186c)

Смесь промежуточного соединения 186b (100 мг, 0,289 ммоль) и (5-хлор-2-цианофенил)бороновой кислоты (68,1 мг, 0,375 ммоль) в THF (3 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,578 мл, 0,866 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (11,79 мг, 0,014 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный образец в 2 мл DCM обрабатывали TEA (0,201 мл, 1,444 ммоль) с последующим добавлением TFAA (0,061 мл, 0,433 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 186c, 80 мг, 0,199 ммоль, 68,8% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,16 мин, $[M+H]^+$=403,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,70 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,00 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 186d: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиразин-2-ил)-3'-метилбифенил-4-карбонитрил



(186d)

Смесь промежуточного соединения 186c (40 мг, 0,099 ммоль) и толилбороновой кислоты (40,5 мг, 0,298 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,179 мл, 0,179 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (8,40 мг, 9,93 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 60 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 186d, 45 мг, 0,098 ммоль, 99% выход) в виде бесцветного масла. LC-MS (методика A5): 2,37 мин, $[M+H]^+$=459,2;

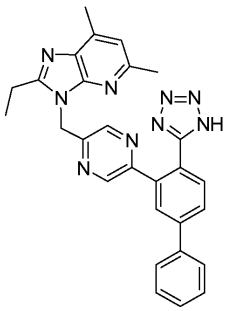
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,99 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,01 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 186: 2-этил-5,7-диметил-3-((5-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиразин-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

К раствору промежуточного соединения 186d (35 мг, 0,076 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (38,0 мг, 0,153 ммоль) и TMS-N_3 (0,101 мл, 0,763 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 23,1 мг (0,046 ммоль, 60,3% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 186. LC-MS (методика A3): 1,49 мин, $[M+H]^+$=502,25;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,92 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,56 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (br s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,31 (br t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 187: 3-((5-(4-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиразин-2-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

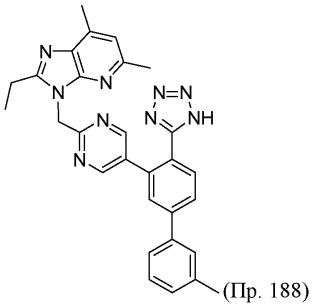


(Пр. 187)

Пример 187 аналогичным образом получали из промежуточного соединения 186c, как описано выше для примера 186. LC-MS (методика A3): 1,32 мин, $[M+H]^+$=488,22;

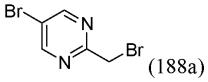
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,86 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 1,40-1,32 (m, 3H).

Пример 188: 2-этил-5,7-диметил-3-((5-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиримидин-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр. 188)

Промежуточное соединение 188a: 5-бром-2-(бромметил)пиримидин

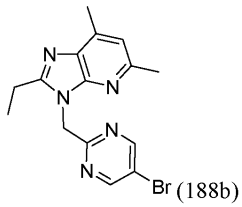


(188a)

5-Бром-2-метилпиримидин (1,0 г, 5,78 ммоль) растворяли в тетрахлориде углерода (15 мл), добавляли NBS (1,234 г, 6,94 ммоль) и бензоилпероксид (0,070 г, 0,289 ммоль) и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор возвращали к к.т., концентрировали в условиях пониженного давления и очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 188a, 370 мг, 1,469 ммоль, 25,4% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,77 мин, $[M+H]^+$=252,8;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 2H), 4,60 (s, 2H).

Промежуточное соединение 188b: 3-((5-бромпиримидин-2-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

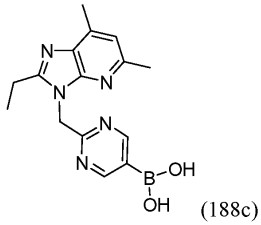


(188b)

К раствору промежуточного соединения 001c (370 мг, 2,111 ммоль) в DMF (7,5 мл) добавляли гидрид натрия (110 мг, 2,74 ммоль) при к.т. и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор промежуточного соединения 188a (558 мг, 2,217 ммоль) в DMF (3,0 мл) и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч до гашения насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью ISCO (гекс./EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 188b, 320 мг, 0,924 ммоль, 43,8% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,80 мин, $[M+H]^+$=346,1 и 348,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 188c: 2-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-5-илбороновая кислота

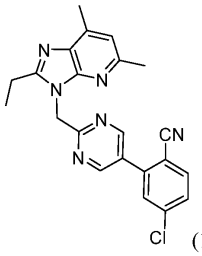


(188c)

Промежуточное соединение 188b (320 мг, 0,924 ммоль), KOAc (181 мг, 1,848 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (258 мг, 1,017 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (37,7 мг, 0,046 ммоль) в диоксане (5,0 мл) дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали и фильтровали через целит и очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex AXIA Luna 100×30 мм 5 мкм; подвижная фаза A: 10:90 ACN: H_2O с 10 мМ TFA; подвижная фаза B: 90:10 ACN: H_2O с 10 мМ TFA; градиент: 0-100% B в течение 10 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% B; скорость элюции: 40 мл/мин) с получением 390 мг (0,917 ммоль, 99% выход) указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 188c) в виде соли TFA. LC-MS (методика A5): 1,60 мин, $[M+H]^+$=312,2;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,17 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,52-1,40 (m, 3H).

Промежуточное соединение 188d: 4-хлор-2-(2-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-5-ил)бензонитрил

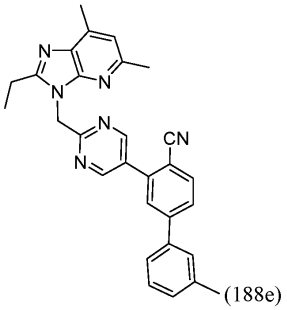


(188d)

Смесь промежуточного соединения 188c (200 мг, 0,470 ммоль) и 4-хлор-2-йодбензонитрила 124 мг, 0,470 ммоль) в THF (8 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (1,254 мл, 1,882 ммоль)) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (19,21 мг, 0,024 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 188d, 100 мг, 0,248 ммоль, 52,8% выход) в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 2,09 мин, $[M+H]^+$=403,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 2H), 7,78 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,88 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 188e: 3-(2-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-5-ил)-3'-метилбифенил-4-карбонитрил



(188e)

Смесь промежуточного соединения 188d (25 мг, 0,062 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (25,3 мг, 0,186 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,112 мл, 0,112 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (5,25 мг, 6,21 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 188e, 28 мг, 0,061 ммоль, 98% выход) в виде бесцветного масла. LC-MS (методика A5): 2,41 мин, $[M+H]^+$=459,2;

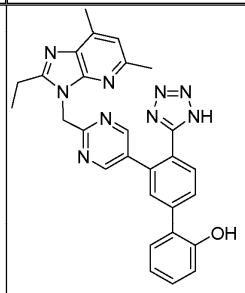
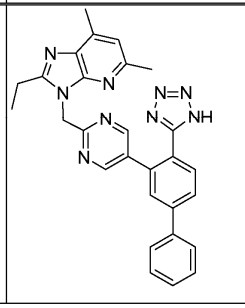
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 2H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,91 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 188: 2-этил-5,7-диметил-3-((5-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиримидин-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

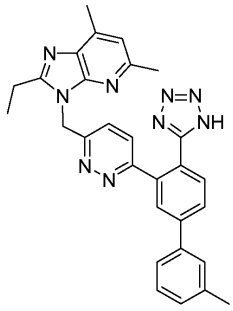
К раствору промежуточного соединения 188e (28,4 мг, 0,062 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (30,9 мг, 0,124 ммоль) и TMS-N_3 (0,082 мл, 0,620 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% B в течение 23 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 19,5 мг (0,038 ммоль, 61,4% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 188. LC-MS (методика A3): 1,5 мин, $[M+H]^+$=502,21;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,05-2,67 (m, 2H), 2,53 (br s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 0,88 (br t, J=7,2 Гц, 3H).

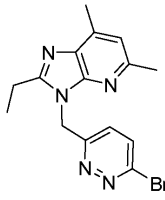
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 188d, как описано выше для примера 188. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A3, методика A4 или методика A5.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр. удерж.; (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
189		503,57	504,18; 1,2 мин (Методика A3)	8,61 (s, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 6,99 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 2,79 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,52 (br s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,5 Гц, 3H)
190		487,57	488,04; 1,37 мин (Методика A3)	8,66 (s, 2H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,81 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,3 Гц, 3H)

Пример 191: 2-этил-5,7-диметил-3-((6-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиридазин-3-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин


(Пр. 191)

Промежуточное соединение 191a: 3-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

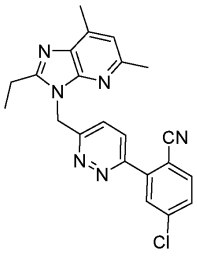

(191a)

К раствору промежуточного соединения 001c (200 мг, 1,141 ммоль) в DMF (4,0 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (100 мг, 2,51 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем раствор 3-бром-6-(бромметил)пиридазингидробромида (399 мг, 1,198 ммоль) в DMF (1,6 мл) добавляли и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч до гашения насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью ISCO (гекс./EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 191a, 270 мг, 0,780 ммоль, 68,3% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,70 мин, $[M+H]^+$=346,0 и 348,0;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,95 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 191b: 4-хлор-2-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-

ил)метил)пиридазин-3-ил)бензонитрил

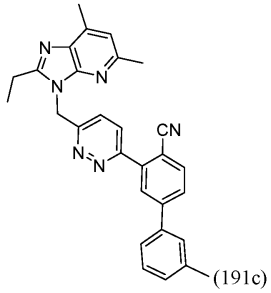


(191b)

Смесь промежуточного соединения 191a (100 мг, 0,289 ммоль) и 4-хлор-2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензонитрила (94 мг, 0,375 ммоль) в THF (3 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,578 мл, 0,866 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (11,79 мг, 0,014 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 75 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный образец в 2 мл DCM обрабатывали TEA (0,201 мл, 1,444 ммоль) с последующим добавлением TFAA (0,061 мл, 0,433 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 191b, 40 мг, 0,099 ммоль, 34,4% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,04 мин, $[M+H]^+$=403,0;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,01 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 191c: 3-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3-ил)-3'-метилбифенил-4-карбонитрил



(191c)

Смесь промежуточного соединения 191b (40 мг, 0,099 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (40,5 мг, 0,298 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,179 мл, 0,179 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (8,40 мг, 9,93 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 60 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 191c, 35 мг, 0,076 ммоль, 77% выход) в виде бесцветного масла. LC-MS (методика A5): 2,35 мин, $[M+H]^+$=459,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,40 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,20 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,04 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,6 Гц, 3H).

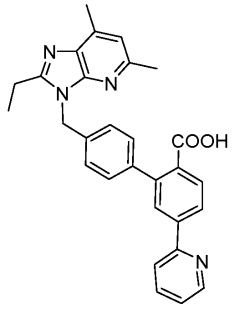
Пример 191: 2-этил-5,7-диметил-3-((6-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиридазин-3-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

К раствору промежуточного соединения 191c (35 мг, 0,076 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (38,0 мг, 0,153 ммоль) и TMS-N_3 (0,101 мл, 0,763 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-55% B в течение 22 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 18,2 мг (0,036 ммоль, 46,7% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 191. LC-MS (методика A3): 1,38 мин, $[M+H]^+$=502,26;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08-7,94 (m, 2H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 2,98-2,78 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (br s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,5 Гц, 3H).

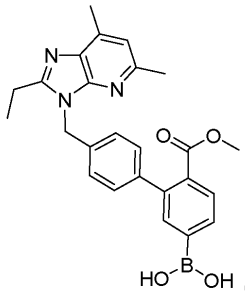
Пример 192: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(пиридин-2-

ил)бифенил-2-карбоновая кислота



(Пр. 192)

Промежуточное соединение 192a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(метоксикарбонил)бифенил-3-илбороновая кислота



(192a)

В сосуд высокого давления, содержащий промежуточное соединение 181a (100 мг, 0,230 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (10,99 мг, 0,023 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (21,10 мг, 0,023 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (117 мг, 0,461 ммоль), добавляли диоксан (2 мл) с последующим добавлением KOAc (113 мг, 1,152 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 105°C в течение 60 мин. Смесь охлаждали и фильтровали через целит и очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex AXIA Luna 100×30 мм 5 мкм; подвижная фаза A: 10:90 ACN: H_2O с 10 мМ TFA; подвижная фаза B: 90:10 ACN: H_2O с 10 мМ TFA; градиент: 0-100% B в течение 10 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% B; скорость элюции: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 192a, 88 мг, 0,199 ммоль, 86% выход).

LC-MS (методика A5): 2,16 мин, $[M+H]^+$=444,1;

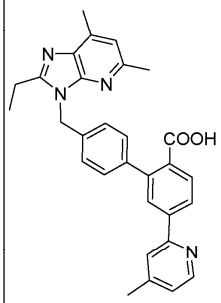
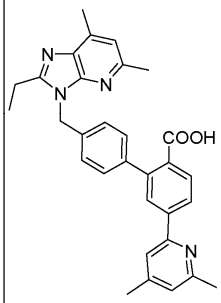
^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 7,91-7,52 (m, 3H), 7,42-7,28 (m, 5H), 5,79 (s, 2H), 3,74-3,59 (m, 3H), 3,23 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 192: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(пиридин-2-ил)бифенил-2-карбоновая кислота.

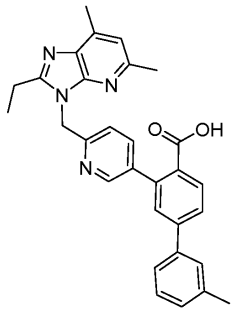
Смесь промежуточного соединения 192a (22 мг, 0,050 ммоль) и 2-бромпиридина (23,52 мг, 0,149 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,089 мл, 0,089 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (4,20 мг, 4,96 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и 2,0 M NaOH ((0,248 мл, 0,496 ммоль). Смесь повторно нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 40-80% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 2,3 мг (0,005 ммоль, 9,6% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 192. LC-MS (методика A3): 1,14 мин, $[M+H]^+$=463,16;.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,07 (br dd, J=17,5, 8,1 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,73 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (br d, J=7,6 Гц, 3H), 7,16 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,54 (s, 6H), 1,28 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 192a, как описано выше для примера 192. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A3, методика A4 или методика A5.

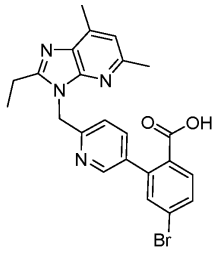
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр. удерж.; (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
193		476,58	477,21; 1,23 мин (Методика A1)	8,52 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,13 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,25 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,21 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,55 (br s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,5 Гц, 3H)
194		490,61	491,26;1,41 мин (Методика A3)	8,13 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,19 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,84 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 195: 3-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота



(Пр. 195)

Промежуточное соединение 195a: 4-бром-2-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-3-ил)бензойная кислота



(195a)

Смесь промежуточного соединения 177c (неочищенный бороновый эфир, 60 мг, 0,107 ммоль) и 4-бром-2-йодбензойной кислоты (35,0 мг, 0,107 ммоль) в NMP/H_2O (1:1, 1 мл) обрабатывали K_2CO_3 (32,6 мг, 0,236 ммоль) с последующим добавлением $Pd_2(dba)_3$ (9,80 мг, 10,71 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 15 мин. Смесь охлаждали и фильтровали через целит и очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex AXIA Luna 100×30 мм 5 мкм; подвижная фаза A: 10:90 ACN: H_2O с 10 мМ TFA; подвижная фаза B: 90:10 ACN: H_2O с 10 мМ TFA; градиент: 0-100% B в течение 10 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% B; скорость элюции: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 195a, 17 мг, 0,037 ммоль, 34,5% выход).

LC-MS (методика A5): 2,27 мин, $[M+H]^+$=465,1 и 467,1.

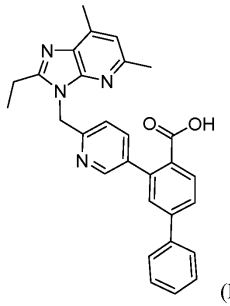
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,65 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 (br s, 2H), 5,84 (br s, 2H), 3,26 (br s, 2H), 2,72-2,54 (m, 6H), 1,38 (brs, 3H).

Пример 195: 3-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота.

Смесь промежуточного соединения 195a (17 мг, 0,037 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (14,90 мг, 0,110 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,073 мл, 0,110 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (2,98 мг, 3,65 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 135°C в течение 30 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 17-57% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 7,8 мг (0,016 ммоль, 44,8% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 195. LC-MS (методика A3): 1,44 мин, $[M+H]^+$=477,11;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 7,87 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,54 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,87 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,52 (br s, 3H), 2,50 (br s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 196: 3-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота

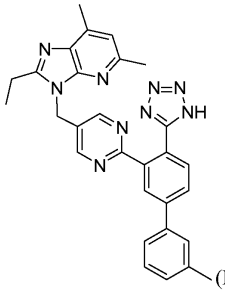


(Пр. 196)

Пример 196 аналогичным образом получали из промежуточного соединения 195a, как описано выше для примера 195. LC-MS (методика A3): 1,42 мин, $[M+H]^+$=463,32;

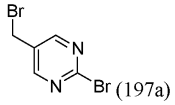
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,77 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,20 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,87 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,52 (br s, 3H), 2,50 (br s, 3H), 1,29 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 197: 2-этил-5,7-диметил-3-((2-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиримидин-5-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр. 197)

Промежуточное соединение 197a: 2-бром-5-(бромметил)пиримидин

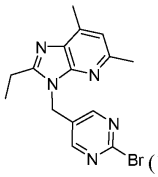


(197a)

К суспензии (2-хлорпиримидин-5-ил)метанола (330 мг, 2,283 ммоль) в DCM (6,0 мл) по каплям добавляли раствор PBr_3 (0,323 мл, 3,42 ммоль) в DCM (0,3 мл) по каплям. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 197a, 110 мг, 0,437 ммоль, 19,13% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,72 мин, $[M+H]^+$=252,8;

^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,67 (s, 2H), 4,68 (s, 2H).

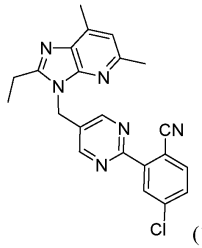
Промежуточное соединение 197b: 3-((2-бромпиримидин-5-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин


(197b)

К раствору промежуточного соединения 001c (69,6 мг, 0,397 ммоль) в DMF (2,0 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (20,64 мг, 0,516 ммоль)) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор промежуточного соединения 197a (100 мг, 0,397 ммоль) в DMF (0,8 мл) и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч до гашения насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью ISCO (гекс./EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 197b, 71 мг, 0,205 ммоль, 51,7% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,80 мин, $[M+H]^+$=346,0 и 348,0;

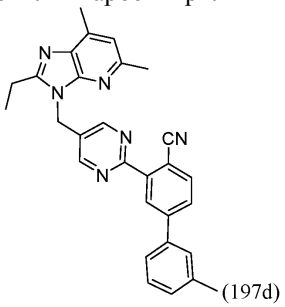
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,42 (d, J=12,9 Гц, 2H), 2,89 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1,43 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 197c: 4-хлор-2-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-2-ил)бензонитрил


(197c)

Смесь промежуточного соединения 197b (70 мг, 0,202 ммоль) и (5-хлор-2-цианофенил)бороновой кислоты (47,7 мг, 0,263 ммоль) в THF (3 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,404 мл, 0,607 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (16,51 мг, 0,020 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 75 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный образец в 2 мл DCM обрабатывали TEA (0,141 мл, 1,011 ммоль) с последующим добавлением TFAA (0,043 мл, 0,303 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 197c, 40 мг, 0,099 ммоль, 49,1% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,27 мин, $[M+H]^+$=403,1.

Промежуточное соединение 197d: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-2-ил)-3'-метилбифенил-4-карбонитрил


(197d)

Смесь промежуточного соединения 197c (20 мг, 0,050 ммоль) м-толилбороновой кислоты (6,75 мг, 0,050 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,089 мл, 0,089 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (4,20 мг, 4,96 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 60 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 197d, 20 мг, 0,044 ммоль, 88%) в виде бесцветного масла. LC-MS (методика A5): 2,49 мин, $[M+H]^+$=459,0;

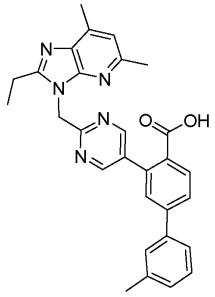
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 2H), 8,61 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,93 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 197: 2-этил-5,7-диметил-3-((2-(3'-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)пиримидин-5-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

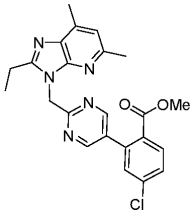
К раствору промежуточного соединения 197d (20 мг, 0,044 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли оксид дибутилолова (21,71 мг, 0,087 ммоль) и TMS-N_3 (0,058 мл, 0,436 ммоль). Затем реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение ночи за взрывозащитным экраном (в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem, 1993, 55, 4139). После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-55% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 17,8 мг (0,035 ммоль, 81% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 197. LC-MS (методика A3): 1,44 мин, $[M+H]^+$=502,04;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,67-7,51 (m, 2H), 7,40 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,92 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 198: 3-(2-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-5-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 198a: метил-4-хлор-2-(2-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-5-ил)бензоат



Смесь (2-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-5-ил)бороновой кислоты (промежуточное соединение 188c, 45 мг, 0,145 ммоль) и метил-4-хлор-2-йодбензоата (40 мг, 0,135 ммоль) в THF (1,5 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,270 мл, 0,405 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (5,51 мг, 6,75 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 198a, 36 мг, 0,083 ммоль, 61,2% выход) в виде желтого масла. LC-MS (методика A5): 2,20 мин, $[M+H]^+$=436,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,67-8,44 (m, 1H), 8,03 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,6 Гц, 3H).

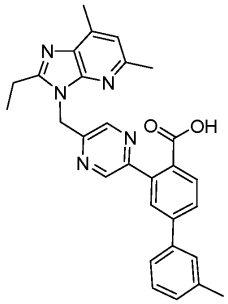
Пример 198: 3-(2-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-5-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота.

Смесь метил-4-хлор-2-(2-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-5-ил)бензоата (промежуточное соединение 198a, 18 мг, 0,041 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (16,84 мг, 0,124 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,074 мл, 0,074 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (1,748 мг, 2,065 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и 2,0 M NaOH (0,124 мл, 0,248 ммоль). Смесь повторно нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 10,6 мг (0,022 ммоль, 53,8% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 198. LC-MS (мето-

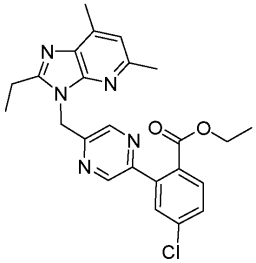
дика A3): 1,42 мин, $[M+H]^+$=478,35;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 2H), 8,05 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 2,84 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 199: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиразин-2-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 199a: этил-4-хлор-2-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиразин-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 186b (40 мг, 0,116 ммоль) и (5-хлор-2-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (31,7 мг, 0,139 ммоль) в THF (1,5 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,231 мл, 0,347 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (9,43 мг, 0,012 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 199a, 44 мг, 0,098 ммоль, 85% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,23 мин, $[M+H]^+$=450,1;

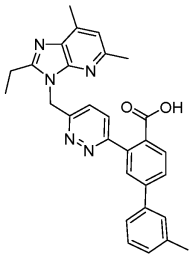
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,21-4,06 (m, 2H), 3,02 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 199: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиразин-2-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота.

Смесь этил-4-хлор-2-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиразин-2-ил)бензоата (промежуточное соединение 199a, 44 мг, 0,098 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (39,9 мг, 0,293 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,176 мл, 0,176 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (8,28 мг, 9,78 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и 2,0 M NaOH (0,293 мл, 0,587 ммоль). Смесь повторно нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-50% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 13,3 мг (0,027 ммоль, 27,3% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 199. LC-MS (методика A3): 1,4 мин, $[M+H]^+$=478,22;

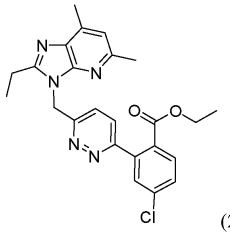
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 2,93 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 200: 3-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота



(Пр. 200)

Промежуточное соединение 200a: этил-4-хлор-2-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3-ил)бензоат



(200a)

Смесь промежуточного соединения 191a (50 мг, 0,144 ммоль) и (5-хлор-2-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (39,6 мг, 0,173 ммоль) в THF (1,5 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,289 мл, 0,433 ммоль)) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (11,79 мг, 0,014 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 200a, 40 мг, 0,089 ммоль, 61,6% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,19 мин, $[M+H]^+$=450,1;

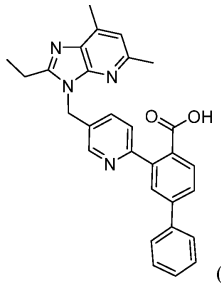
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,54 (br d, J=2,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=0,8 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,01 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,06 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 200: 3-(6-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота.

Смесь промежуточного соединения 200a (20 мг, 0,044 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (18,13 мг, 0,133 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 M калиевой солью фосфорной кислоты (0,080 мл, 0,080 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (3,76 мг, 4,45 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и 2,0 M NaOH (0,133 мл, 0,267 ммоль). Смесь повторно нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 19-59% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 14,5 мг (0,032 ммоль, 71,8% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 200. LC-MS (методика A3): 1,35 мин, $[M+H]^+$=478,1;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,01-7,92 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,92 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,4 Гц, 3H).

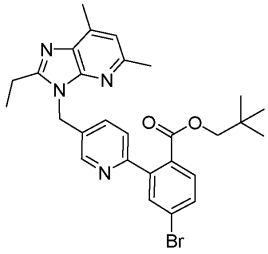
Пример 201: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота



(Пр. 201)

Промежуточное соединение 201a: неопентил-4-бром-2-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-

b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)бензоат



(Пр. 201a)

Смесь промежуточного соединения 039a (50 мг, 0,145 ммоль) и (5-бром-2-((неопентилокси)карбонил)фенил)бороновой кислоты (59,3 мг, 0,188 ммоль) в THF (1,5 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,290 мл, 0,434 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (11,83 мг, 0,014 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 201a, 20 мг, 0,037 ммоль, 25,8% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,51 min, $[M+H]^+$=535,2 и 537,2;

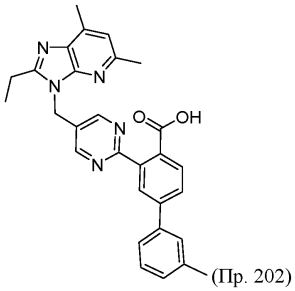
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,89 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,71 (s, 9H).

Пример 201: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота.

Смесь промежуточного соединения 201a (20 мг, 0,037 ммоль) и фенилбороновой кислоты (13,66 мг, 0,112 ммоль) в THF (1,5 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,075 мл, 0,112 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (3,05 мг, 3,73 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и 2,0 M NaOH (0,131 мл, 0,261 ммоль). Смесь повторно нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 15 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% B в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 7,6 мг (0,016 ммоль, 41,3% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 201. LC-MS (методика A3): 1,37 мин, $[M+H]^+$=463,31;

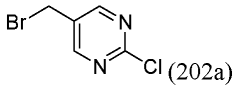
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (br d, J=7,5 Гц, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 2,89 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 202: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-2-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота



(Пр. 202)

Промежуточное соединение 202a: 5-(бромметил)-2-хлорпиримидин

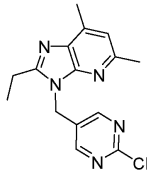


(202a)

2-Хлор-5-метилпиримидин (200 мг, 1,556 ммоль) растворяли в тетрахлориде углерода (5 мл), NBS (332 мг, 1,867 ммоль) и добавляли бензоилпероксид (18,84 мг, 0,078 ммоль) и полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор возвращали к к.т., концентрировали в условиях пониженного давления и очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 202a, 116 мг, 0,559 ммоль, 35,9% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,62 мин, $[M+H]^+$=206,9 и 208,9;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 2H), 4,44 (s, 2H).

Промежуточное соединение 202b: 3-((2-хлорпиримидин-5-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

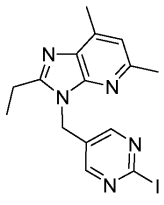


(202b)

К раствору промежуточного соединения 001c (90 мг, 0,514 ммоль) в DMF (2,0 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (26,7 мг, 0,668 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем раствор промежуточного соединения 202a (112 мг, 0,539 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч до гашения насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью ISCO (гекс./EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 202b, 87 мг, 0,288 ммоль, 56,1% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A5): 1,79 мин, $[M+H]^+$=302,2;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,88 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 202c: 2-этил-3-((2-йодпиримидин-5-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



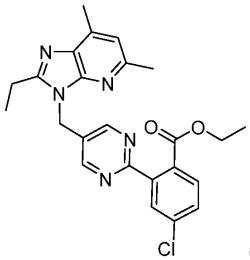
(202c)

HI (306 мкл, 2,320 ммоль), предварительно охлажденный до 0°C, добавляли к 3-((2-хлорпиримидин-5-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридину (70 мг, 0,232 ммоль) в небольшом сосуде. Смесь выдерживали и энергично перемешивали при 0°C в течение 50 мин. Светло-коричневато-зеленую суспензию быстро нейтрализовывали при 0°C насыщенным водным раствором карбоната калия и обесцвечивали дисульфитом калия при 0°C. Водный раствор экстрагировали добавлением диэтилового эфира, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный образец очищали с помощью ISCO (гексаны/AcOEt, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 202c, 30 мг, 0,076 ммоль, 32,9% выход).

LC-MS (методика A5): 1,89 мин, $[M+H]^+$=394,0;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) 5 8,45 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,88 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 202d:



(202d)

Смесь промежуточного соединения 202c (30 мг, 0,076 ммоль) и (5-хлор-2-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (20,91 мг, 0,092 ммоль) в THF (1,5 мл) обрабатывали 1,5 M Na_2CO_3 (0,153 мл, 0,229 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (6,23 мг, 7,63 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DCM и экстрагировали. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ISCO (DCM/MeOH, 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 202d, 22 мг, 0,049 ммоль, 64,1% выход) в виде янтарного масла. LC-MS (методика A5): 2,29 мин, $[M+H]^+$=450,1;

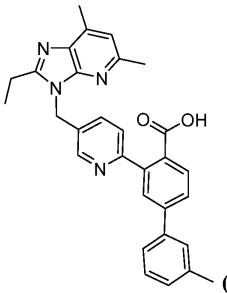
^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 2H), 7,98 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,19 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,93 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,09 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 202: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиримидин-2-ил)-3'-метилбифенил-4-карбоновая кислота.

Смесь промежуточного соединения 202d (20 мг, 0,044 ммоль) и м-толилбороновой кислоты (18,13 мг, 0,133 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 1,0 М калиевой солью фосфорной кислоты (0,080 мл, 0,080 ммоль) с последующим добавлением Pd-XPhos G3 (3,76 мг, 4,45 мкмоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 2 мин перед тем, как реакционный сосуд герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 45 мин. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и 2,0 М NaOH (0,133 мл, 0,267 ммоль). Смесь повторно нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF, фильтровали, затем очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 15-55% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением 8,5 мг (0,018 ммоль, 39,5% выход) указанного в заголовке соединения согласно примеру 202. LC-MS (методика A3): 1,4 мин, $[M+H]^+$=478,06;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 2H), 8,06 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,98 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,56 (br s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 203: 3-(5-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота

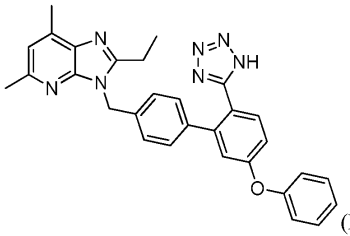


(Пр. 203)

Пример 203 аналогичным образом получали из промежуточного соединения 201a, как описано выше для примера 201. LC-MS (методика A3): 1,63 мин, $[M+H]^+$=477,16;

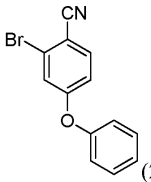
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89-7,64 (m, 4H), 7,60 (br s, 1H), 7,56 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,38 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,12-6,94 (m, 2H), 5,66 (br s, 2H), 2,96 (br d, J=4,6 Гц, 2H), 2,52 (br s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (br s, 3H).

Пример 204: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-фенокси-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр.: 204)

Промежуточное соединение 204a: 2-бром-4-феноксибензонитрил

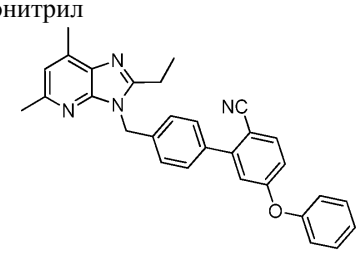


(204a)

К раствору 2-бром-4-фторбензонитрила (0,400 г, 2,000 ммоль) и фенола (0,207 г, 2,200 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (0,332 г, 2,400 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в герметично закупоренном сосуде в течение ночи. Через 16 ч LC-MS свидетельствовали о том, что реакция по существу завершена (совместный вкол с исходным веществом), с единственным главным пиком (целевая масса не обнаружена). Смесь фильтровали для удаления солей калия, фильтровальный осадок промывали DMF (2 мл) и фильтрат выпаривали. Полученный остаток делили между EtOAc-насыщенным водным NH_4Cl и органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Это позволяло получить по существу чистый продукт (0,466 г, 85% выход), который использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,330 мин, $[M+H]^+$=ионы не определены;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,90 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,48 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 204b: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-феноксн-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(204b)

Смесь промежуточного соединения 001d (0,060 г, 0,153 ммоль), промежуточного соединения 204a (0,053 г, 0,192 ммоль) и 2 M Na_2CO_3 (0,192 мл, 0,383 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) барботировали потоком N_2 в течение 5 мин в герметизируемом сосуде. К этой смеси добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,018 г, 0,015 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 95°C (температура блока) в течение 3 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением золотисто-желтой смолы. Это вещество очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-феноксн-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,041 г, 58,3% выход) в виде бесцветной смолы. Эту смолу лиофилизировали из ACN-H_2O с получением белого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,479 мин, $[M+H]^+$=459,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 7,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=2,7, 8,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,78 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (скрыто, 3H), 1,23 (t, J=7,4 Гц, 3H).

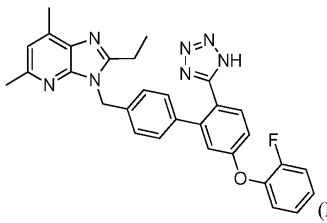
Пример 204: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-феноксн-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

К смеси 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-феноксн-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,012 г, 0,026 ммоль), TMS-N_3 (0,037 мл, 0,262 ммоль) и оксида дибутилолова (0,013 г, 0,052 ммоль) добавляли толуол (2 мл). Сосуд быстро барботировали N_2 и затем его герметично закупоривали и смесь перемешивали при 120°C (температура блока) в течение 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаточную смолу переносили в DMF (подкисляли 10 каплями AcOH) и фильтровали с использованием 0,45 мкм шприцевого фильтра. Фильтрат подвергали препаративной LC (методика D) и содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением белого твердого вещества. Это вещество лиофилизировали из ACN-H_2O с получением 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-феноксн-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,005 г, 38,1% выход) в виде белого твердого вещества.

LC-MS (методика J): 1,547 мин, $[M+H]^+$=502,1;

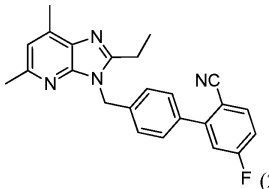
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,63 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,6 Гц, 2H), 7,20 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,09 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,01 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,72 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,19 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 205: 2-этил-3-((5'-(2-фторфеноксн)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр.: 205)

Промежуточное соединение 205a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



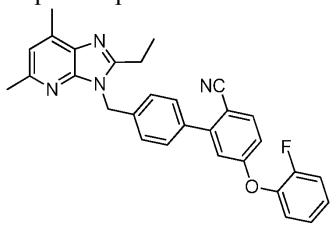
(205a)

Смесь 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (001d, 0,262 г, 0,670 ммоль), 2-бром-4-фторбензонитрила (0,147 г, 0,736 ммоль) и 2 M Na_2CO_3 (0,837 мл, 1,674 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 10 мл) барботировали потоком N_2 в течение 5 мин в герметизируемом сосуде. К этой смеси добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,077 г, 0,067 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 95°C (температура блока) в течение 2 ч. Охлажденную

смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением бледно-желтой смолы. Это вещество очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,174 г, 67,6% выход) в виде бесцветной смолы, которая затвердевала при стоянии в вакууме с получением воскоподобного твердого вещества. Это вещество использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,331 мин, $[M+H]^+$=385,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,03 (dd, J=5,5, 8,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,50 (dd, J=2,7, 9,8 Гц, 1H), 7,43 (dt, J=2,7, 8,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,80 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,23 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 205b: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(205b)

К раствору 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,025 г, 0,065 ммоль) и 2-фторфенола (8,02 мг, 0,072 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (10,78 мг, 0,078 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C (температура блока) в герметично закупоренном сосуде в течение 16 ч. Охлажденную смесь фильтровали через небольшой слой хлопковой ваты для удаления солей калия и остаток промывали небольшим количеством DMF. Фильтрат выпаривали с получением бледно-фиолетовой смолы, которую очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением бесцветной смолы. Это вещество лиофилизировали из ACN-H_2O с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,026 г, 84% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,439 мин, $[M+H]^+$=477,1;

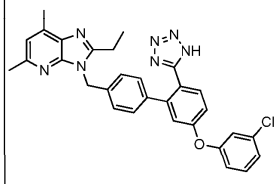
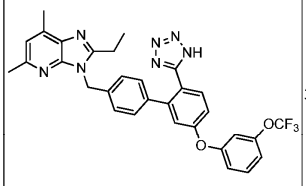
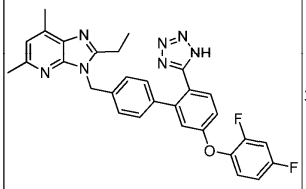
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,45-7,26 (m, 4H), 7,22 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,11 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,79 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (скрыто, 3H), 1,23 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 205: 2-этил-3-((5'-(2-фторфенокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

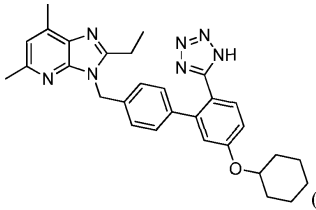
В герметизируемый сосуд, содержащий 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,012 г, 0,025 ммоль) и оксид дибутилолова (0,013 г, 0,050 ммоль) в толуоле (2 мл), добавляли TMS-N_3 (0,033 мл, 0,252 ммоль). Сосуд затем герметично закупоривали и смесь перемешивали при 100°C (температура блока) в течение 18 ч. Другую порцию оксида дибутилолова (0,013 г, 0,050 ммоль) и TMS-N_3 (0,033 мл, 0,252 ммоль) добавляли и смесь нагревали при 120°C в течение еще 18 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаток переносили в DMF (1,8 мл, подкисляли 10 каплями AcOH) и подвергали очистке методом препаративной LC (методика D). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением бледно-желто-коричневого стекла. Это вещество лиофилизировали из ACN-H_2O с получением 2-этил-3-((5'-(2-фторфенокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,013 г, 99% выход) в виде бежевого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,341 мин, $[M+H]^+$=520,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,44-7,31 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 7,01 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,72 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H) 1,19 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточного соединения 205a), как описано выше для примера 205. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика J.

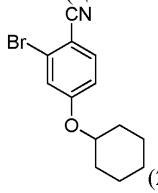
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
206		536,03	536,1; 1,426 мин (методика J)	7,64 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, *J*= 2,3, 8,2 Гц, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,01 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,73 (q, *J*= 7,4 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 1,19 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).
207		585,58	586,1; 1,438 мин (методика J)	7,66 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,19-7,12 (m, 5H), 7,01 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,72 (q, *J*= 7,4 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 1,19 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).
208		537,56	538,2; 1,387 мин (методика J)	7,58 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 3,1, 9,0, 11,7 Гц, 1H), 7,41 (dt, *J*= 5,5, 9,0 Гц, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,00 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,73 (q, *J*= 7,4 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 1,20 (t, *J*= 7,4 Гц, 1H).

Пример 209: 3-((5'-(циклогексилокси)-2-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр.: 209)

Промежуточное соединение 209a: 2-бром-4-(циклогексилокси)бензонитрил

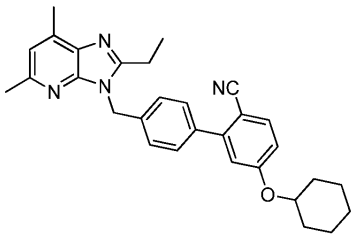


(209a)

Проводили реакцию смеси 2-бром-4-фторбензонитрила (0,400 г, 2,000 ммоль), циклогексанола (0,458 мл, 4,400 ммоль) и карбоната калия (0,664 г, 4,800 ммоль) в DMF (10 мл) в соответствии с методикой, описанной для получения промежуточного соединения 204a. Это позволяло получить 2-бром-4-(циклогексилокси)бензонитрил (0,042 г, 8,0% выход)) в виде белого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,396 мин, $[M+H]^+$=ионы не определены].

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,80 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 4,54 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 4H), 1,25 (m, 1H).

Промежуточное соединение 209b: 5-(циклогексилокси)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(209b)

Проводили реакцию смеси 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (001d, 0,056 г, 0,143 ммоль), 2-бром-4-(циклогексилокси)-бензонитрила (0,040 г, 0,143 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения промежуточного соединения 204b. Это позволяло получить 5-(циклогексилокси)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,044 г, 66,2% выход) в виде бесцветной смолы. Эту смолу лиофилизировали из ACN-H_2O с получением белого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,577 мин, $[M+H]^+$=465,1;

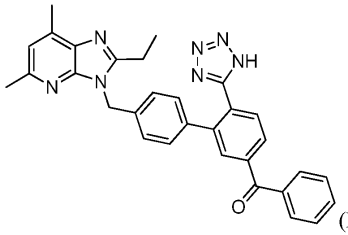
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,78 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,08 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 2,81 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (скрыто, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,4 Гц, 1H).

Пример 209: 3-((5'-(циклогексилокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

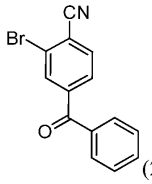
Указанное в заголовке соединение получали из 5-(циклогексилокси)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,014 г, 0,030 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 204, с получением 3-((5'-(циклогексилокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,009 г, 58,8% выход) в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,426 мин, $[M+H]^+$=508,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,50 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,02 (m, 4H), 6,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 2,74 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,53-1,32 (m, 6H), 1,21 (t, J=7,4 Гц, 1H).

Пример 210: (4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)(фенил)метанон


(Пр.: 210)

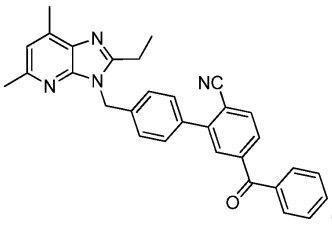
Промежуточное соединение 210a: 4-бензоил-2-бромбензонитрил


(210a)

В сосуд, содержащий 4-бензоилбензонитрил (0,181 г, 0,873 ммоль; полученный в соответствии с методикой, описанной в L. J. Gooβen и K. Ghosh, Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 3458), NBS (0,171 г, 0,961 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,083 г, 0,437 ммоль) и ацетат палладия (II) (0,020 г, 0,087 ммоль), добавляли DCE (10 мл). Сосуд быстро барботировали N_2 и затем его герметично закупоривали и смесь перемешивали при 80°C (температура блока) в течение ночи. Охлажденную смесь выпаривали и остаток переносили в минимальный объем DCM и затем адсорбировали на предколонке с силикагелем. Флэш-хроматография (ISCO/0-50% EtOAc-гексан) позволяла получить 4-бензоил-2-бромбензонитрил (0,138 г, 55,2% выход) в виде белого кристаллического вещества. LC-MS (методика J): 1,272 мин, $[M+H]^+$=ионы не определены;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,72 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J=7,6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 210b: 5-бензоил-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(210b)

Проводили реакцию смеси 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,079 г, 0,202 ммоль) и 4-бензоил-2-бромбензонитрила (0,072 г, 0,253 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения промежуточного соединения 204b. Это позволяло получить 5-бензоил-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,077 г, 81% выход) в виде пены, которую использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,409 мин, $[M+H]^+$=471,1;

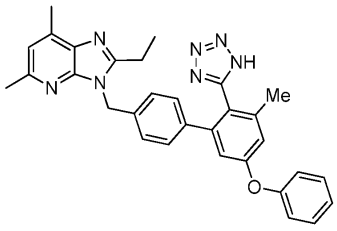
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,85-7,90 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 3H), 7,62-7,72 (m, 2H), 7,45-7,57 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59-2,62 (m, 3H), 1,35 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 210: (4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)(фенил)метанон.

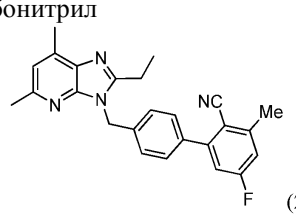
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бензоил-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,031 г, 0,065 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 204, с получением (4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)(фенил)метанона (0,022 г, 62% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,366 мин, $[M+H]^+$=514,2;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,19 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,81-7,87 (m, 3H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,18 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,08 (m, J=8,2 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,70 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 211: 2-этил-5,7-диметил-3-((3'-метил-5'-фенокси-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин


(Пр.: 211)

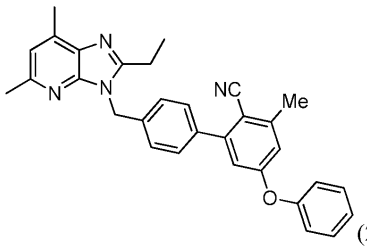
Промежуточное соединение 211a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(211a)

Указанное в заголовке соединение получали из 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,300 г, 0,767 ммоль) и 2-бром-4-фтор-6-метилбензонитрила (0,180 г, 0,843 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 205a, с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,220 г, 72,0% выход) в виде бесцветной смолы. Это вещество лиофилизировали из ACN-H_2O с получением белого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,435 мин, $[M+H]^+$=399,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,52 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,39 (dd, J=2,3, 9,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=2,3, 9,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,79 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,23 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 211b: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-3-метил-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(211b)

Указанное в заголовке соединение получали из 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,030 г, 0,075 ммоль) и фенола (7,79 мг, 0,083 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 205b, с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-3-метил-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,031 г, 87% выход) в виде бесцветной смолы. Это вещество лиофилизировали из ACN-H_2O с получением белого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии.

LC-MS (методика J): 1,571 мин, $[M+H]^+$=473,2;

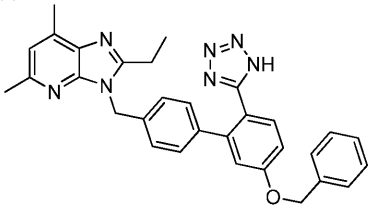
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,46 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,25 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,14 (dd, J=1,2, 8,6 Гц, 2H), 6,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,78 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 9H), 1,22 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 211: 2-этил-5,7-диметил-3-((3'-метил-5'-фенокси-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

Указанное в заголовке соединение получали из 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-3-метил-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,016 г, 0,034 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 204, с получением 2-этил-5,7-диметил-3-((3'-метил-5'-фенокси-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,012 г, 68,7% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,398 мин, $[M+H]^+$=516,2;

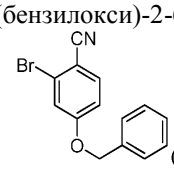
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,42 (dd, J=7,8, 8,6 Гц, 2H), 7,18 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,01 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,67 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 212: 3-((5'-(бензилокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр.: 212)

Промежуточное соединение 212a: 4-(бензилокси)-2-бромбензонитрил

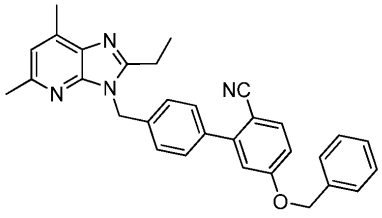


(212a)

К раствору бензилового спирта (0,228 мл, 2,200 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли 60% гидрид натрия (0,096 г, 2,400 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 в течение 30 мин. К полученному прозрачному раствору добавляли 2-бром-4-фторбензонитрил (0,400 г, 2,000 ммоль) одной порцией и перемешивание продолжали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным NH_4Cl (2 мл) и затем его вливали в ледяной насыщенный водный NH_4Cl и экстрагировали добавлением EtOAc (x2). Объединенную органическую фазу промывали (H_2O, насыщенным солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением неочищенный продукт в виде масла, которое затвердевало при стоянии в вакууме. Это вещество очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-50% EtOAc-гексан) с получением 4-(бензилокси)-2-бромбензонитрила (0,394 г, 68,4% выход) в виде беловатого кристаллического твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,349 мин, $[M+H]^+$=ионы не определены.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,85 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,45-7,32 (m, 5H), 7,19 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H).

Промежуточное соединение 212b: 5-(Бензилокси)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(212b)

Проводили реакцию смеси 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,056 г, 0,143 ммоль) и 4-(бензилокси)-2-бромбензонитрила (0,049 г, 0,172 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения промежуточного соединения 204b. Это позволяло получить 5-(бензилокси)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,031 г, 45,8% выход) в виде бесцветной смолы, которую использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,502 мин, $[M+H]^+$=473,2;

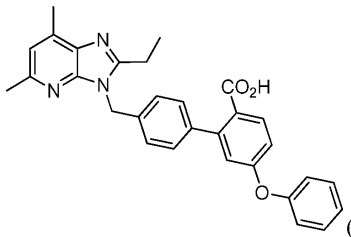
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,83 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,43 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,38 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,80 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (скрыто, 3H), 1,24 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 212: 3-((5'-(бензилокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

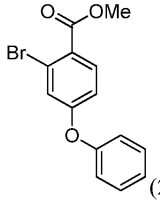
Указанное в заголовке соединение получали из 5-(бензилокси)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,013 г, 0,028 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 204, с получением 3-((5'-(бензилокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,014 г, 99% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,365 мин, $[M+H]^+$=516,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,38 (t, J=7,0 Гц, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (dd, J=2,3, 8,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,02 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,74 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,20 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 213: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота


(Пр.: 213)

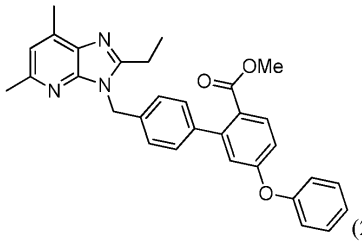
Промежуточное соединение 213a: метил-2-бром-4-феноксибензоат


(213a)

К раствору фенола (0,207 г, 2,200 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли 60% гидрид натрия (0,096 г, 2,400 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 в течение 30 мин. К полученному прозрачному раствору добавляли метил-2-бром-4-фторбензоат (0,476 г, 2,000 ммоль) одной порцией и перемешивание продолжали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (2 мл) и затем ее вливали в ледяную H_2O и экстрагировали добавлением EtOAc (x2). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением бесцветного масла. Это масло очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-30% EtOAc-гексан) с получением метил-2-бром-4-феноксибензоата (0,358 г, 58,3% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,391 мин, $[M+H]^+$=307,0;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=7,4, 8,6 Гц, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,15 (dd, J=1,2, 9,0 Гц, 2H), 7,02 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H).

Промежуточное соединение 213b: метил-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат


(213b)

Смесь 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (001d, 0,060 г, 0,153 ммоль), метил-2-бром-4-феноксибензоата (0,059 г, 0,192 ммоль) и 2 M Na_2CO_3 (0,230 мл, 0,460 ммоль) в толуоле-метаноле (9:1, 5 мл) барботировали потоком N_2 в течение 5 мин в герметизируемом сосуде. К этой смеси добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,018 г, 0,015 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 95°C (температура блока) в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением смолы. Это вещество очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением нечистого продукта в виде бесцветной смолы.

Эту смолу повторно очищали методом препаративной LC (методика D) с получением метил-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (0,020 г, 26,5% выход) в виде смолы. Эту смолу лиофилизировали из ACN-H_2O с получением белого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,563 мин, $[M+H]^+$=492,2;

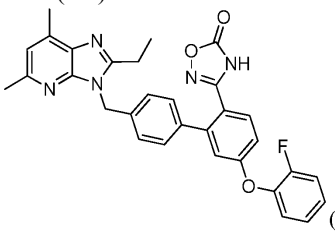
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=7,4, 8,2 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,11 (t, J=8,2 Гц, 4H), 6,98 (dd, J=2,7, 8,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,76 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,21 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 213: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота.

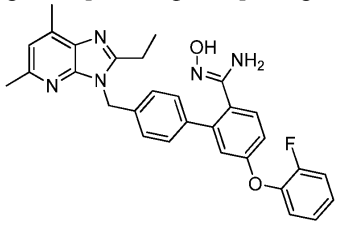
К раствору метил-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (0,010 г, 0,020 ммоль) в THF (2 мл) добавляли раствор моногидрата LiOH (1,742 мг, 0,041 ммоль) в H_2O (1 мл) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем его нагревали при 80°C в герметично закупоренном сосуде в течение 2 суток. Летучие вещества затем удаляли в вакууме, остаток переносили в DMF (1,8 мл, подкисляли 10 каплями AcOH) и смесь подвергали очистке методом препаративной LC (методика D). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (0,005 г, 51,5% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,408 мин, $[M+H]^+$=478,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,56 (br s, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=7,4, 8,6 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,18 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,10 (t, J=8,2 Гц, 4H), 6,95 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,76 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,22 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 214: 3-(4'-((2-Этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он


(Пр.: 214)

Промежуточное соединение 214a: (Z)-4'-((2-Этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-N'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксимидамид


(214a)

В герметизируемый сосуд добавляли 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (205b, 0,042 г, 0,088 ммоль), ацетат 1-бутил-3-метилимидазолия (1,00 г, 5,04 ммоль) и гидроксиламингидрохлорид (0,153 г, 2,203 ммоль). Сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 50°C (температура блока) в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли DMF (1 мл) и затем добавляли H_2O (0,5 мл). Раствор подкисляли капельным до-

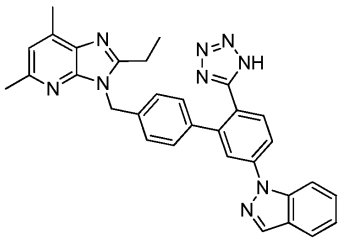
бавлением TFA (0,5 мл) и объем доводили DMF с получением 2×1,8 мл образцов, которые подвергали очистке методом препаративной LC (методика D). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением (Z)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-N'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксимидамида (0,032 г, 71,3% выход) в виде смолы. Это вещество использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,227 мин, $[M+H]^+$=510,2.

Пример 214: 3-(4'-((2-Этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.

В герметизируемый сосуд добавляли (Z)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-N'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксимидамид (0,032 г, 0,063 ммоль), N,N'-карбонилдиимидазол (0,072 г, 0,445 ммоль), DBU (0,067 мл, 0,445 ммоль) и сухой THF (3 мл). Сосуд затем герметично закупоривали и смесь перемешивали при 50°C (температура блока) в течение 2 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаток переносили в DMF (2×1,8 мл, подкисляли 20 каплями AcOH) и подвергали очистке методом препаративной LC (методика D). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением 3-(4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (0,023 г, 48,3% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,391 мин, $[M+H]^+$=536,3;

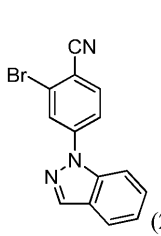
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,29 (br s, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,27 (dd, J=2,0, 7,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,13 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,03 (dd, J=2,7, 8,2 Гц, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,75 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,19 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 215: 3-((5'-(1H-Индазол-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

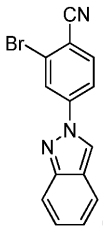


(Пр.: 215)

Промежуточное соединение 215a и 215b: 2-бром-4-(1H-индазол-1-ил)бензонитрил и 2-бром-4-(2H-индазол-2-ил)бензонитрил



(215a)



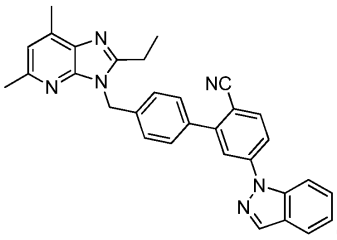
(215b)

Смесь 2-бром-4-фторбензонитрила (0,200 г, 1,000 ммоль), 1H-индазола (0,130 г, 1,100 ммоль) и карбоната калия (0,276 г, 2,000 ммоль) в сухом DMF (5 мл) перемешивали при 120°C (температура блока) в герметично закупоренном сосуде в течение 16 ч. Охлажденную смесь фильтровали через небольшой слой хлопковой ваты для удаления солей калия и остаток промывали небольшим количеством DMF. Фильтрат выпаривали с получением мутной оранжевой смолы, которую очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/50-100% DCM-гексан) с получением 2-бром-4-(1H-индазол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 215a, 0,179 г, 60,0% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,402 мин, $[M+H]^+$=297,9, 299,9;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,4, 8,2 Гц, 1H), 7,35 (t, J=7,4 Гц, 1H). Дальнейшая элюция позволяла получить 2-бром-4-(2H-индазол-2-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 215b, 0,078 г, 26,2% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,385 мин, $[M+H]^+$=298,0, 300,0;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,32 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=6,7, 7,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=6,7, 8,2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 215c: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(1H-индазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(215c)

Смесь 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (001d, 0,100 г, 0,256 ммоль), 2-бром-4-(1H-индазол-1-ил)бензонитрила (215a, 0,084 г, 0,281 ммоль) и 2 M Na_2CO_3 (0,319 мл, 0,639 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) барботировали потоком N2 в течение 5 мин в герметизируемом сосуде. К этой смеси добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,030 г, 0,026 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 95°C (температура блока) в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением бледно-желтой смолы. Это вещество очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(1H-индазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,106 г, 86% выход) в виде бесцветной смолы, которая затвердевала при стоянии в вакууме с получением воскоподобного твердого вещества. Это вещество использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,396 мин, $[M+H]^+$=483,2;

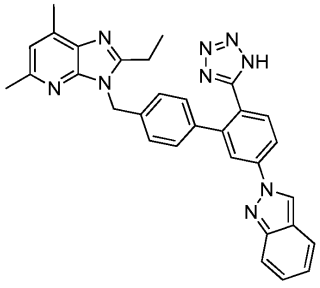
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,49 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,60 (dd, J=6,7, 11,7 Гц, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,32 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,82 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 215: 3-((5'-(1H-Индазол-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

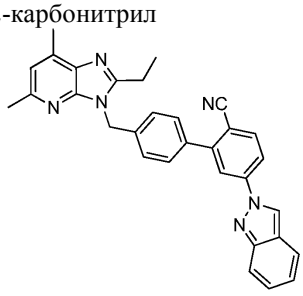
В герметизируемый сосуд, содержащий 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(1H-индазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,025 г, 0,052 ммоль) и оксид дибутилолова (0,026 г, 0,104 ммоль) в толуоле (2 мл), добавляли TMS-N_3 (0,138 мл, 1,036 ммоль). Сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 120°C (температура блока) в течение 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаток переносили в DMF (1,8 мл, подкисляли 15 каплями AcOH) и подвергали очистке методом препаративной LC (методика D). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением 3-((5'-(1H-индазол-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,020 г, 73,5% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,342 мин, $[M+H]^+$=526,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,91 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,53 (dd, J=7,4, 8,2 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=7,0, 7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,75 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,21 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 216: 3-((5'-(2H-индазол-2-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин


(Пр.: 216)

Промежуточное соединение 216a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2H-индазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(216a)

Указанное в заголовке соединение получали из 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (001d, 0,080 г, 0,204 ммоль) и 2-бром-4-(2H-индазол-2-ил)бензонитрила (215b, 0,067 г, 0,225 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения промежуточного соединения 215c, с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2H-индазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,066 г, 66,9% выход) в виде бесцветной смолы, которая затвердевала при стоянии в вакууме с получением воскоподобного твердого вещества. Это вещество использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,375 мин, $[M+H]^+$=483,1;

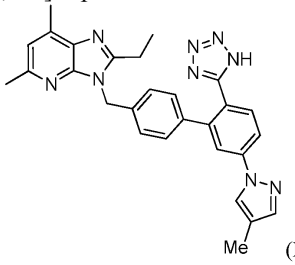
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (dd, J=2,0, 6,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,33 (dd, J=6,3 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,11 (dd, J=7,0, 8,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 216: 3-((5'-(2H-индазол-2-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

Указанное в заголовке соединение получали из 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(2H-индазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,025 г, 0,052 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 215, с получением 3-((5'-(2H-индазол-2-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,019 г, 69,8% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,318 мин, $[M+H]^+$=526,2;

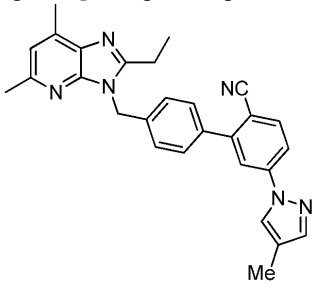
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,28 (s, 1H), 8,24 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=6,7, 9,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,77 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,23 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 217: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр.: 217)

Промежуточное соединение 217a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(217a)

К раствору 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (205a, 0,088 г, 0,229 ммоль) и 4-метил-1H-пиразола (0,028 г, 0,343 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат калия (0,095 г, 0,687 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C (температура блока) в герметично закупоренном сосуде в течение 18 ч. Охлажденную смесь фильтровали (0,45 мкм шприцевого фильтра) для удаления солей калия и остаток промывали небольшим количеством DMF. Объединенный фильтрат выпаривали с получением смолы, которую очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,102 г, 100% выход) в виде бесцветной смолы, которая затвердевала при стоянии в вакууме с получением белого твердого вещества. Это вещество использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика J): 1,340 мин, $[M+H]^+$=447,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,81 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,4 Гц, 3H).

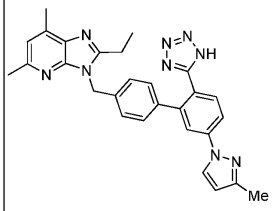
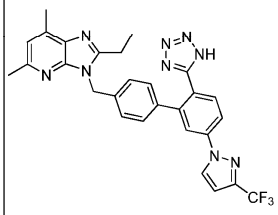
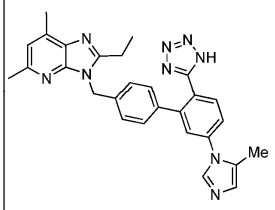
Пример 217: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-

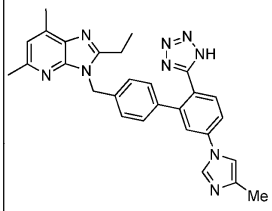
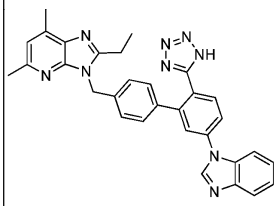
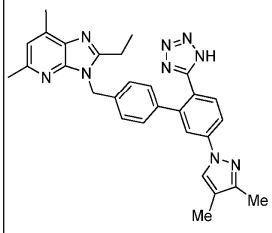
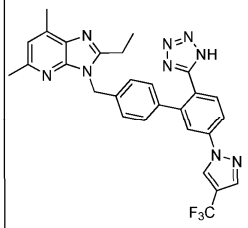
бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

В герметизируемый сосуд, содержащий 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,100 г, 0,224 ммоль) и оксид дибутилолова (0,084 г, 0,336 ммоль) в толуоле (4 мл), добавляли TMS-N_3 (0,297 мл, 2,239 ммоль). Сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 120°C (температура блока) в течение 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаток переносили в DMF (4×1,8 мл, подкисляли 20 каплями AcOH) и подвергали очистке методом препаративной LC (методика D). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением смолы, которую лиофилизировали из ACN-H_2O с получением 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,062 г, 56,6% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика J): 1,515 мин, $[M+H]^+$=490,2;

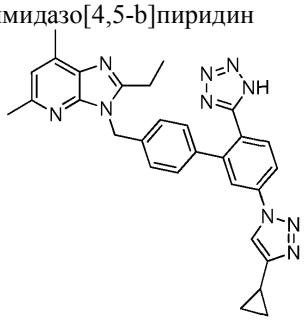
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,41 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,01 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,76 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,48 (скрыто, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточного соединения 205a), как описано выше для примера 217. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC; время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика J.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
218		489,75	490,1; 1,479 мин (методика J)	8,54 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J* = 2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*= 2,0 Гц, 1H), 7,72 (d, *J*= 8,2 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 7,05 (d, *J*= 8,6 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,36 (d, *J*= 2,3 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,75 (q, *J*= 7,4 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,22 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).
219		543,55	544,2; 1,520 мин (методика J)	8,89 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, *J*= 8,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 7,08 (d, *J*= 2,7 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,76 (q, *J*= 7,4 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 1,23 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).
220		489,57	490,1; 1,110 мин (методика J)	(MeOH-d_4): 8,57 (br s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,13 (d, *J*= 7,0 Гц, 2H), 7,06 (d, *J*= 7,4 Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,84 (q, *J*= 7,8 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (br s, 3H), 1,25 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).

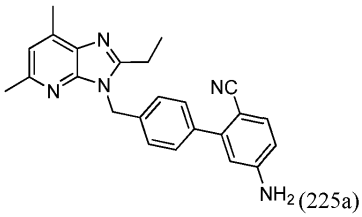
221		489,57	490,1; 1,153 мин (методика J)	(MeOH-d_4): 8,64 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (d, *J*= 9,0 Гц, 1H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,14 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 7,07 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,85 (q, *J*= 7,8 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,25 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).
222		525,61	526,2; 1,473 мин (методика J)	8,69 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,85 (d, *J*= 2,0 Гц, 1H), 7,76 (dd, *J*= 7,0, 8,6 Гц, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 7,04 (d, *J*= 7,8 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,75 (q, *J*= 7,4 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 1,22 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).
223		503,60	504,1; 1,329 мин (методика J)	8,35 (s, 1H), 7,88 (dd, *J*= 2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*= 2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, *J*= 8,2 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*= 7,8 Гц, 2H), 7,05 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,75 (q, *J*= 7,4 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,22 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).
224		543,55	544,1; 1,317 мин (методика J)	9,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (d, *J*= 8,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, *J*= 8,2 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 7,06 (d, *J*= 8,2 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,76 (q, *J*= 7,4 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 1,22 (t, *J*= 7,4 Гц, 3H).

Пример 225: 3-((5'-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2'-(5H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр.: 225)

Промежуточное соединение 225a: 5-амино-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



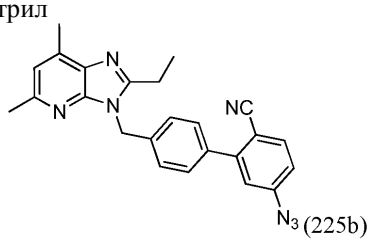
(225a)

К смеси 4-амино-2-бромбензонитрила (1,00 г, 5,08 ммоль), 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (001d, 1,773 г, 4,53 ммоль) и K_2CO_3 (2,505 г, 18,13 ммоль) добавляли 1,4-диоксан и H_2O (2:1, 30 мл). Реакционную смесь затем барботировали потоком N_2 в течение 5 мин в герметизируемом сосуде перед тем, как добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,262 г, 0,227 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч.

Охлажденную реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (50 мл), промывали H_2O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Неочищенный остаток очищали методом флэш-хроматографии (ISCO, 0-100% EtOAc-DCM) с получением указанного в заголовке соединения (1,46 г, 4,53 ммоль, 85%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,220 мин, $[M+H]^+$=382,5;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,37-7,55 (m, 3H), 7,19 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,51-6,68 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,17 (br s, 2H), 2,81 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 225b: 5-азидо-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



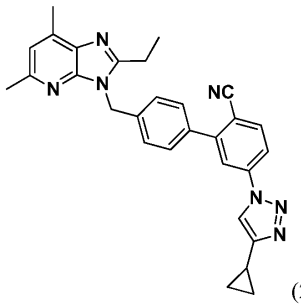
(225b)

К раствору 5-амино-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,500 г, 1,311 ммоль) в ACN (40 мл) добавляли TFA (0,202 мл, 2,622 ммоль) и смесь охлаждали до -5°C. К этой холодной смеси добавляли трет-бутилнитрит (0,624 мл, 5,240 ммоль) с последующим добавлением через 10 мин TMS-N_3 (0,522 мл, 3,930 ммоль). Смесь затем перемешивали при к.т. в течение 4 ч, после чего ее выпаривали досуха. Неочищенный полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (ISCO, 0-100% EtOAc-DCM) с получением 5-азидо-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,467 г, 1,088 ммоль, 83% выход).

LC-MS (методика H): 1,335 мин, $[M+H]^+$=408,5;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,88 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,29 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,93 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,49 (s, 6H), 1,21 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 225c: 5-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(225c)

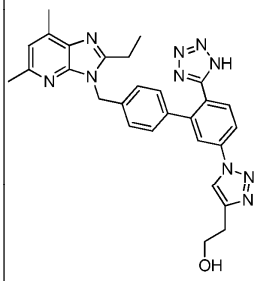
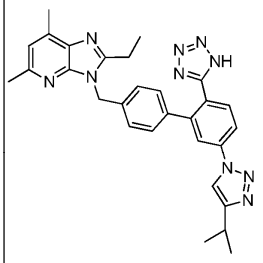
К смеси 5-азидо-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,030 г, 0,074 ммоль) и этинилциклопропана (0,049 г, 0,736 ммоль) в смеси t-BuOH:H_2O (3:1, 4 мл) добавляли $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0,002 г, 0,008 ммоль) и аскорбат натрия (0,007 г, 0,040 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и затем ее разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали насыщенным водным NH_4Cl и H_2O. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Полученный таким образом неочищенный продукт промывали гексаном (5 мл) для удаления избытка алкина и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 0,074 ммоль, 64,8%), которое использовали в неизменном виде на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS (методика H): 1,313 мин, $[M+H]^+$=474,2.

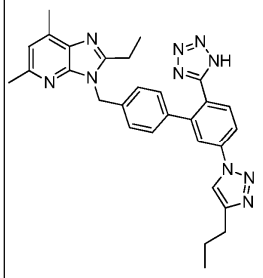
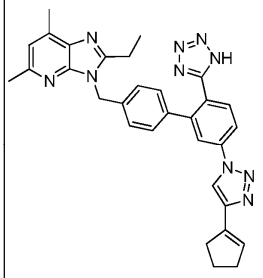
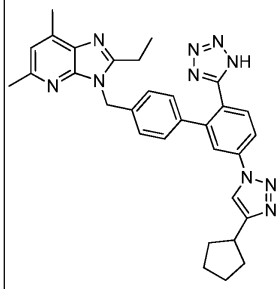
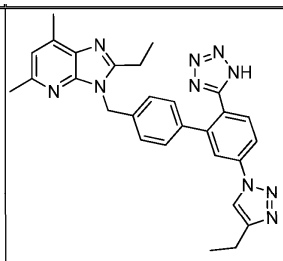
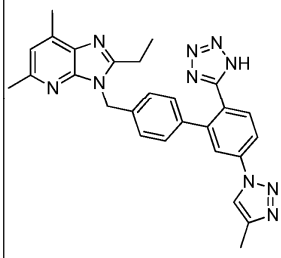
Пример 225: 3-((5'-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2'-(5H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

К смеси 5-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,025 г, 0,053 ммоль), TMS-N_3 (0,148 мл, 1,056 ммоль) и оксида дибутилолова (0,027 г, 0,106 ммоль) добавляли толуол (2 мл), сосуд быстро барботировали N_2 и затем его герметично закупоривали. Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и затем охлажденную смесь фильтровали через небольшой слой хлопковой ваты и фильтрат выпаривали с получением смолы. Эту смолу очищали методом препаративной LC (методика F) с получением 3-((5'-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2'-(5H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,015 г, 0,053 ммоль, 52,3% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H) при 1,259 мин, $[M+H]^+$=517,2;

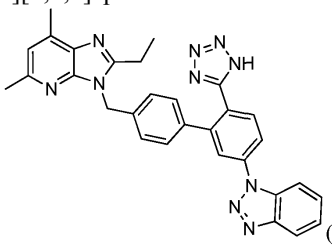
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,70 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,11-7,19 (m, J=7,8 Гц, 2H), 7,01-7,11 (m, J=8,2 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,78 (q, J=7,4 Гц, 3H), 2,48 (скрыто, 6H), 1,96-2,08 (m, 1H), 1,18-1,31 (m, 3H), 0,91-1,02 (m, 2H), 0,71-0,82 (m, 2H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из 5-азидо-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточного соединения 225b), как описано выше для синтеза соединения согласно примеру 225. Для определения итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика H.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр.удерж. (методика H)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
226		520,5	521,2; 1,18 мин	8,74 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 1,96, 8,22 Гц, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,10 - 7,19 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,02 - 7,08 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,85 Гц, 2H), 2,78 (q, *J* = 7,70 Гц, 2H), 2,48 (*скрыто*, 6H), 1,25 (t, *J* = 7,43 Гц, 3H).
227		518,6	519,2; 1,283 мин	8,73 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,04 Гц, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,11 - 7,22 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,99 - 7,08 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,53(s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,06 (td, *J* = 6,8, 13,7 Гц, 1H), 2,78 (q, *J* = 7,30 Гц, 2H), 2,50 (*скрыто*, 6H), 1,30 (d, *J* = 7,04 Гц, 6H), 1,25 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

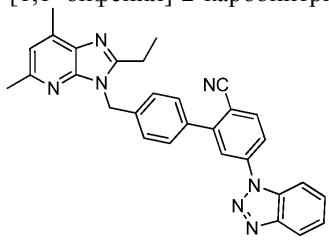
228		518,6	519,2; 1,294 мин	8,73 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,91 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,09 - 7,18 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,00 - 7,08 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,76 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,63 - 2,70 (m, 2H), 2,50 (*скрыто*, 6H), 1,61 - 1,71 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Гц, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).
229		542,6	543,2; 1,356 мин	8,95 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 2,4, 7,8 Гц, 2H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,12 - 7,20 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,99 - 7,04 (d, *J* = 8,22 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,32 (t, *J* = 2,15 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,80 (q, *J* = 7,4 Гц, 3H), 2,50 (*скрыто*, 6H), 2,65 - 2,72 (m, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 2H), 1,24 - 1,31 (m, 5H).
230		544,2	545,2; 1,344 мин	(MeOH-d_4) 8,49 (s, 1H), 7,95 - 8,08 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,16 - 7,24 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,10 - 7,16 d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,88 (q, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,09 - 2,23 (m, 2H), 1,67 - 1,89 (m, 6H), 1,33 (s, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).
231		504,5	505,5, 1,24 мин	(MeOH-d_4) 8,45 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,85 (qd, *J* = 7,5, 14,9 Гц, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H)
232		490,5	491,2; 1,396 мин	(MeOH-d_4) 8,42 (s, 1H), 7,95 - 8,03 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,61 Гц, 1H), 7,15 - 7,21 (d, J = 8,22 Гц, 2H), 7,07 - 7,11 (d, J = 8,22 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 2,87 (q, J = 7,43 Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,63 Гц, 3H).

Пример 233: 1-(4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



(Пр. 233)

Промежуточное соединение 233a: 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(233a)

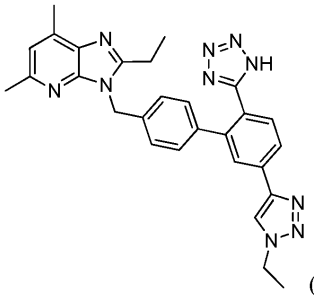
К смеси 5-азидо-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточного соединения 225b, 0,030 г, 0,074 ммоль) и (триметилсилил)фенилтрифторметансульфоната (0,088 г, 0,294 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли CsF (0,0122 г, 0,074 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 7 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc (25 мл) и органический слой промывали (насыщенным водным $NaHCO_3$), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Это позволяло получить неочищенный 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,025 г, 0,052 ммоль, 70,2% выход), который использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика H): 1,366 мин, $[M+H]^+$=484,2.

Пример 233: 1-(4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол.

К смеси 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,025 г, 0,052 ммоль), TMS-N_3 (0,144 мл, 1,034 ммоль) и оксида дибутилолова (0,0263 г, 0,103 ммоль) добавляли толуол (3 мл). Сосуд быстро барботировали N_2 и затем его герметично закупоривали и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали с получением смолы, которую очищали методом препаративной LC (методика F) с получением 1-(4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (0,010 г, 36,7% выход) в виде белого твердого вещества. HRMS (ESI): рассч. для $C_{30}H_{28}N_7O$ [M+H] m/z 527,2415; обнаружено 527,2418;

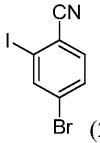
^{1}H NMR (400 МГц, MeOH-d_4) δ м.д. 8,14 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,83-8,03 (m, 4H), 7,70 (t, J=7,43 Гц, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,18-7,26 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,05-7,14 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,87 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,43 Гц, 3H).

Пример 234: 2-этил-3-((5'-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр. 234)

Промежуточное соединение 234a: 4-бром-2-йодбензонитрил



(234a)

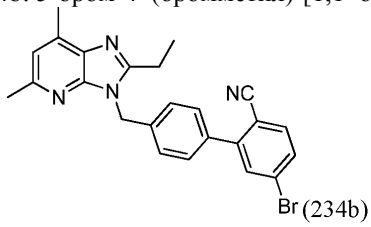
К смеси 2-амино-4-бромбензонитрила (1,00 г, 5,08 ммоль) в 4 М водном HCl (7,5 мл), охлажденной до 0°C, добавляли раствор нитрита натрия (0,490 г, 7,11 ммоль) в H_2O (3 мл) с последующим капельным

добавлением через 10 мин раствора йодида калия (2,106 г, 12,69 ммоль) в H_2O (3 мл). Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до к.т. и затем ее экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали (10% водным $Na_2S_2O_5$, насыщенным солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (ISCO, 0-100% EtOAc-гексан) с получением 4-бром-2-йодбензонитрила (1,17 г, 3,81 ммоль, 75% выход).

LC-MS (методика H): 1,239 мин, $[M+H]^+$=ионы не определены.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,46 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,22 Гц, 1,76 Гц, 1H), 8,10 (d, J=1,96 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 234b: 5-бром-4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



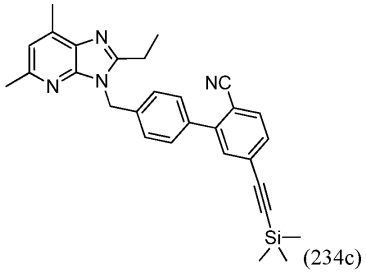
(234b)

Методика A: смесь 4-бром-2-йодбензонитрила (0,300 г, 0,974 ммоль), 2-этил-5,7-диметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (001d, 0,419 г, 1,072 ммоль) и K_2CO_3 (0,539 г, 3,900 ммоль) в 1,4-диоксане и H_2O (2:1, 15 мл) барботировали потоком N_2 в течение 10 мин и затем добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,113 г, 0,097 ммоль). Реакционный сосуд затем герметично закупоривали и смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (50 мл) и органический слой промывали (H_2O, насыщенным солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Неочищенный полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,270 г, 0,650 ммоль, 89% выход) в виде белой пены. LC-MS (методика H): 1,354 мин, (M+H)=445,5;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,71-7,94 (m, 3H), 7,54 (d, J=8,22 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,53 (s, 2H) 2,80 (q, J=7,43 Гц, 2H), 2,50 (скрыто, 6 H), 1,23 (t, J=7,43 Гц, 3H).

Методика B: к ледяному раствору 2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (001c, 2,00 г, 11,41 ммоль) в сухом DMF (40 мл) добавляли NaH (60% в масле, 0,593 г, 14,84 ммоль). Полученную коричневую смесь перемешивали в течение 5 мин и затем охлаждающую баню убирали и перемешивание продолжали при к.т. в течение 1 ч. Полученный коричневый раствор повторно охлаждали до 0°C и раствор 5-бром-4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (I-001, 4,41 г, 12,55 ммоль) в сухом DMF (30 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 3 ч, перед тем, как вливали в ледяную H_2O (100 мл), содержащую насыщенный водный NH_4Cl (50 мл), и энергично перемешивали. Эту суспензию затем экстрагировали добавлением DCM (100 мл) и органическую фазу промывали (50% насыщенным солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением бледно-янтарной смолы. Эту смолу очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-гексан) с получением 5-бром-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (3,01 г, 59% выход) в виде белого твердого вещества. Это вещество идентично (LC-MS, ^{1}H NMR) веществу, полученнму в соответствии с описанной выше методикой A.

Промежуточное соединение 234c: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-((триметилсилил)этинил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



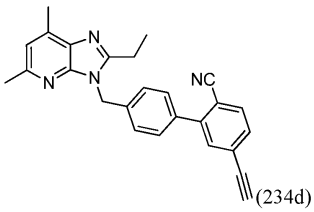
(234c)

В сосуд емкостью 50 мл добавляли 5-бром-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (1,00 г, 2,245 ммоль) в THF (10 мл) и TEA (20 мл) с получением бесцветного раствора. Эту смесь дегазировали потоком N_2 в течение 5 мин и затем добавляли $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (0,079 г, 0,112 ммоль) и йодид меди (I) (0,043 г, 0,225 ммоль). К этой смеси по каплям добавляли этинилтриметилсилан (1,598 мл, 11,230 ммоль) и затем ее перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т. и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Остаток переносили в EtOAc (50 мл) и смесь фильтровали через слой Celite®, который затем промывали дополнительным количеством EtOAc (50 мл). Фильтрат выпаривали досуха и остаток очищали методом флэш-хроматографии (ISCO, 0-100% EtOAc-гексан) с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-

имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-((триметилсилил)этинил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,600 г, 1,297 ммоль, 57,8% выход) в виде светло-коричневого масла. LC-MS (методика H): 1,553 мин, (M+H)=463,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,91 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,62 (m, 4H), 7,23 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,80 (q J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (скрыто, 6H), 1,23 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,22 (s, 9H).

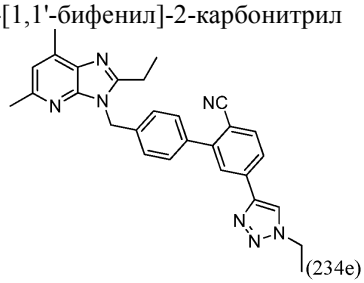
Промежуточное соединение 234d: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-этинил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(234d)

К раствору 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-((триметилсилил)-этинил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,600 г, 1,297 ммоль) в THF (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли K_2CO_3 (0,538 г, 3,890 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученную смесь фильтровали через слой Celite®, который затем промывали EtOAc (100 мл). Фильтрат выпаривали досуха с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-этинил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,535 г, 1,232 ммоль, 95% выход) в виде коричневой пены, которую использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика H): 1,310 мин, $[M+H]^+$=391,1;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,83 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 234e: 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(234e)

К смеси 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-этинил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,030 г, 0,077 ммоль) и избытка азидоэтана [полученного путем реакции раствора бромэтана (0,250 г, 2,294 ммоль) и азида натрия (0,373 г, 5,740 ммоль) в 5 мл DMSO в течение 4 ч при к.т.; смесь фильтровали и раствор алкина в DMSO использовали в неизменном виде] в DMSO (4 мл) и H_2O (2 мл) добавляли аскорбат натрия (0,0034 г, 0,015 ммоль) и $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0,0013 г, 0,004 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и затем ее вливали в смесь насыщенного водного NH_4Cl (10 мл) и EtOAc (25 мл). Водный слой отделяли и повторно экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл) и затем объединенный органический экстракт промывали (H_2O и насыщенным солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,025 г, 0,054 ммоль, 70,5% выход) в виде масла, который использовали в неизменном виде в следующей реакции. LC-MS (методика H): 1,272 мин, (M+H)=462,2.

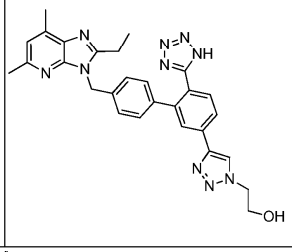
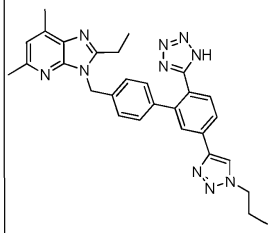
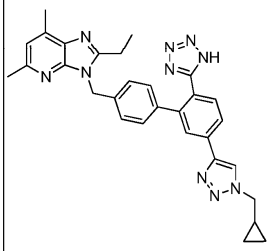
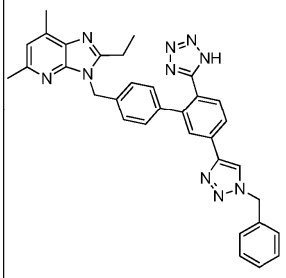
Пример 234: 2-этил-3-((5'-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

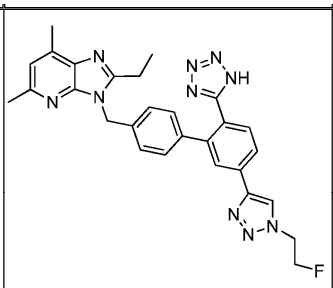
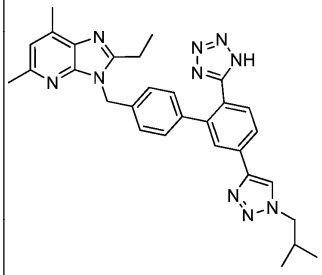
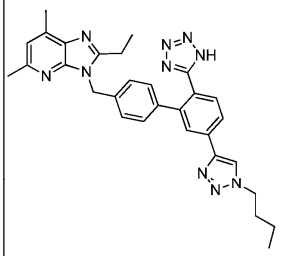
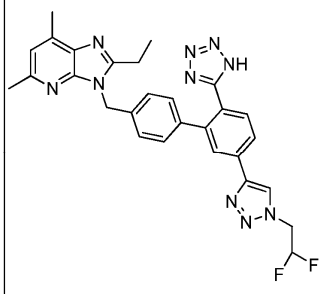
К смеси 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,025 г, 0,054 ммоль), TMS-N_3 (0,151 мл, 1,083 ммоль) и оксида дибутилолова (0,0275 г, 0,108 ммоль) добавляли толуол (2 мл), сосуд быстро барботировали N_2 и затем его герметично закупоривали и нагревали при 120°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали с получением смолы, которую очищали методом препаративной LC (методика F) с получением указанного в заголовке соединения (0,007 г, 25,6% выход) в виде белого твердого вещества. HRMS (ESI): рассч. для $C_{30}H_{28}N_7O$ $[M+H]^+$ m/z 505,2571; обнаружено 505,2584.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,74 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,04 (br s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,43 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,78 (q, J=7,7 Гц, 3H), 2,54 (скрыто, 6H), 1,55 (t, J=7,4 Гц, 4H), 1,25 (t, J=7,7 Гц, 3H).

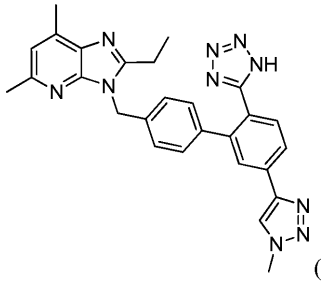
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-этинил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточного соединения 234d), как выше описано для синтеза соединения согласно примеру 234. Для определе-

ния итоговой чистоты использовали два вкола аналитической LC-MS. Время удерживания одного из них определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика H.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; вр.удерж. (методика H)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
235		520,5	521,2; 1,161 мин	8,75 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,08 (t, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,46 (t, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,79 - 3,87 (m, 2H), 2,77 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).
236		518,6	519,30; 1,241 мин	8,75 (s, 1H), 7,98 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,01 - 7,18 (m, 4 H), 6,95 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,37 (t, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,78 (q, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 6 H), 1,78 - 1,93 (m, 2H), 1,24 (t, *J*=7,4 Гц, 6H).
237		530,58	531,30; 1,25 мин	(MeOH-d_4) 8,55 (s, 1H), 7,92 - 8,04 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,87 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 0,64 - 0,75 (m, 2H), 0,47 - 0,56 (m, 2H).
238		566,5	567,2; 1,292 мин	(MeOH-d_4) 8,52 (s, 1 H), 7,97 - 8,06 (m, 2H), 7,75 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 3 H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,20 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 5,74 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,12 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,33 (t, J=7,4 Гц, 3H).

239		522,5	523,20; 1,186 мин	(MeOH-d_4) 8,52 (s, 1 H), 8,29 (br. s., 1H), 7,88 - 8,00 (m, 2H), 7,70 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,06 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,91 - 4,99 (m, 1H) 4,72 - 4,86 (m, 3H), 2,87 (q, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,27 (t, *J*=7,4 Гц, 3H).
240		532,6	533,2 1,313 мин	(MeOH-d_4) 8,47 (s, 1H), 7,91 - 8,01 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 7,00 - 7,11 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,87 (q, *J* = 7,7 Гц, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,22 - 2,34 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,93 - 1,01 (m, 6H).
241		532,2	533,2; 1,313 мин	(MeOH-d_4) 8,48 (s, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,13 - 7,19 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,05 - 7,11 (m, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 2,87 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,92 - 2,00 (m, 2H), 1,40 (dd, *J* = 7,04, 14,87 Гц, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).
242		540,2	541,2; 1,200 мин	8,81 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,53 (t, *J* = 64,0 Гц 1H), 5,47 (s, 1H), 5,02 (dt, *J* = 3,1, 15,8 Гц, 2H), 2,78 (q, *J* = 7,4 Гц, 1H), 2,50 (*скрыто*, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H)

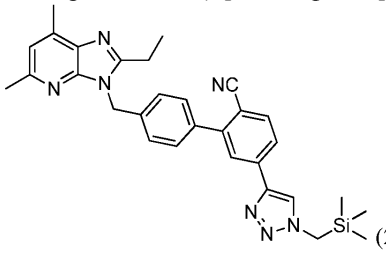
Пример 243: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр. 243)

Промежуточное соединение 243a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-

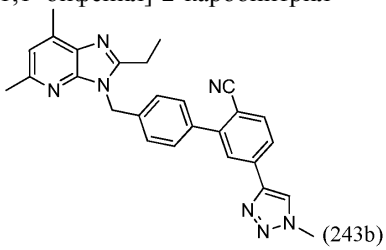
5-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(242a)

К смеси 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-этинил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточное соединение 234d, 0,030 г, 0,077 ммоль) и (азидометил)триметилсилана (0,0198 г, 0,154 ммоль) в t-BuOH-H_2O (3:1) добавляли аскорбат натрия (0,006 г, 0,031 ммоль) и $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0,0014 г, 0,008 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и затем ее вливали в насыщенный водный NH_4Cl (10 мл). Полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл) и органическую фазу промывали (H_2O, насыщенным солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,030 г, 0,077 ммоль, 75% выход).

LC-MS (методика H): 1,339 мин, $[M+H]^+$=520,2. Это вещество использовали в неизменном виде в следующей реакции.

Промежуточное соединение 243b: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(243b)

К ледяному раствору 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,030 г, 0,058 ммоль) в THF (4 мл) добавляли TBAF (1M в THF, 0,231 мл, 0,231 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч до гашения насыщенным водным NH_4Cl (5 мл). Эту смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл) и органический экстракт отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Полученную неочищенную остаточную смолу очищали методом препаративной LC (методика F) с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,015 г, 0,034 ммоль, 58% выход).

LC-MS (методика H): 1,262 мин, $[M+H]^+$=448,2.

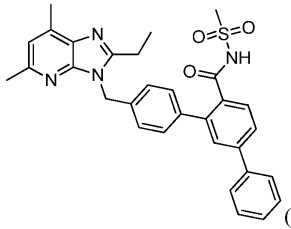
Пример 243: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

К смеси 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,015 г, 0,034 ммоль), TMS-N_3 (0,094 мл, 0,670 ммоль) и оксида дибутилолова (0,017 г, 0,067 ммоль) добавляли толуол (2 мл), сосуд быстро барботировали N_2 и затем его герметично закупоривали и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали с получением смолы, которую очищали методом препаративной LC (методика F) с получением указанного в заголовке соединения (0,006 г, 36,5% выход) в виде белого твердого вещества.

HRMS (ESI): рассч. для $C_{27}H_{27}N_{10}$ $[M+H]^+$ m/z 491,2420; обнаружено 491,2498.

^{1}H NMR (400 МГц, MeOH-d_4) δ м.д. 8,45 (s, 1H), 7,94-8,05 (m, 2H), 7,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15-7,34 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,11 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,4, 3H).

Пример 244: 4''-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N-(метилсульфонил)-[1,1':3',1''-терфенил]-4'-карбоксамид


(Пр. 244)

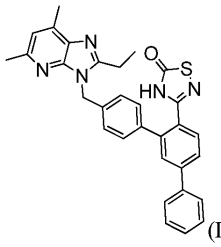
Раствор 4''-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-4'-

карбоновой кислоты (Пр. 031, 0,030 г, 0,065 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали HATU (0,023 г, 0,078 ммоль) с последующим добавлением метансульфонамида (0,007 г, 0,078 ммоль) и основания Хюнига (0,023 мл, 0,130 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 18 ч раствор вливали в H_2O (3 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл). EtOAc слой промывали H_2O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенную остаточную смолу очищали методом препаративной LC (методика F) с получением указанного в заголовке соединения (0,008 г, 0,015 ммоль, 22,3% выход).

LC-MS (методика H): 1,324 мин, (M+H)=539,2;

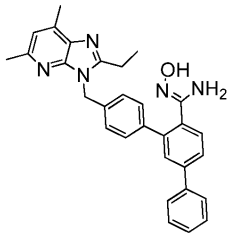
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,84 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 245: 3-(4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-тиадиазол-5(4H)-он



(Пр. 245)

Промежуточное соединение 245a: (Z)-4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N'-гидрокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксимидамид



(245a)

Гидроксиламингидрохлорид (0,785 г, 11,30 ммоль) добавляли к сосуд, содержащий 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил (032b, 0,200 г, 0,452 ммоль) и ацетат 1-бутил-3-метилимидазолия (3,00 г, 15,13 ммоль). Эту смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч и затем ей позволяли охладиться до к.т. DMSO (1 мл) добавляли с последующим добавлением H_2O (0,5 мл) и муравьиной кислоты (0,06 мл, 15,13 ммоль) для закисления pH приблизительно до 4. Раствор подвергали очистке методом препаративной LC (методика F) с получением (Z)-4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N'-гидрокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксимидамида (0,120 г, 0,252 ммоль, 55,8% выход).

LC-MS (методика H): 1,229 мин, (M+H)=476,2;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,53-7,68 (m, 5H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,48 (br s, 2H), 4,48 (br s, 2H), 2,83 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,4 Гц, 3H).

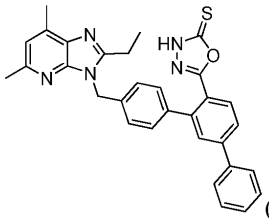
Пример 245: 3-(4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,2,4-тиадиазол-5(4H)-он.

К раствору (Z)-4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-N'-гидрокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксимидамида (0,100 г, 0,210 ммоль) в безводном THF (2 мл) при к.т. в атмосфере N_2 добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метантион (0,056 г, 0,315 ммоль) и раствор перемешивали при 35°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили H_2O и экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл). Органический экстракт сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный полученный остаток растворяли в безводном THF (2 мл), затем по каплям добавляли $BF_3.OEt_2$ (0,167 мл, 0,631 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали добавлением CH_2Cl_2 (25 мл). Органический экстракт промывали (1M HCl), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаточную смолу получали переносили в DMF (1,8 мл) и очищали методом препаративной LC (методика F) с получением указанного в заголовке соединения (0,013 г, 0,027 ммоль, 13% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,374 мин, (M+H)=518,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 3H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,37-7,51 (m, 3H), 7,29 (d, J=8,2 Гц, 2H) 6,99 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 2,86 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 6H), 1,25 (t, J=7,4 Гц, 3H).

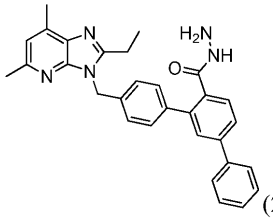
Пример 246: 5-(4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-

терфенил]-4'-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион



(Пр. 246)

Промежуточное соединение 246a: 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбогидразид



(246a)

К смеси 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоновой кислоты (Пр. 031, 0,100 г, 0,217 ммоль), HATU (0,099 г, 0,260 ммоль) и гидразина (1,0M в THF, 0,260 мл, 0,260 ммоль) в DMF (1,30 мл) добавляли основание Хюнига (0,076 мл, 0,433 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Полученную смесь вливали в H_2O (3 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали (H_2O, насыщенным солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали методом преп. LC (методика F) с получением 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбогидразида (0,081 г, 0,170 ммоль, 79% выход).

LC-MS (методика H): 1,344 мин, (M+H)=476,2;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,03 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,65 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,55 (d, J=l,6 Гц, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,21 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,78-2,89 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,4 Гц, 3H).

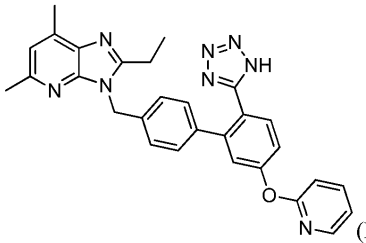
Пример 246: 5-(4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион.

К раствору 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбогидразида (0,015 г, 0,032 ммоль) в этаноле (0,2 мл) добавляли CS_2 (0,002 мл, 0,033 ммоль) и KOH (0,002 г, 0,032 ммоль) при 0°C. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч и затем летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления и остаток растворяли в H_2O и раствор подкисляли разбавленным водным HCl. Эту смесь выпаривали и остаточную смолу подвергали преп. LC (методика F) с получением указанного в заголовке соединения (0,0073 г, 0,014 ммоль, 44,7% выход).

LC-MS (методика H): 1,495 мин, (M+H)=518,1;

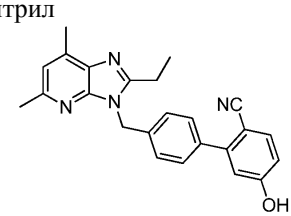
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,95 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,38-7,52 (m, 3H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,17 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,52 (br s, 2H), 2,77 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 247: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(пиридин-2-илокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



(Пр.: 247)

Промежуточное соединение 247a: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



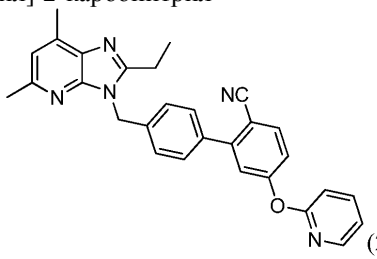
(247a)

В сосуде емкостью 75 мл поток Ar пропускали через смесь промежуточного соединения 001d (0,35

г, 0,89 ммоль), 2-бром-4-гидроксибензонитрила (0,21 г, 1,07 ммоль) и 2M Na_2CO_3 (1,3 мл, 2,7 ммоль) в толуоле (6 мл) и этаноле (0,6 мл). Через 5 мин добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,052 г, 0,045 ммоль), Ar барботировали через смесь в течение еще 5 мин и герметично закупоренный сосуд нагревали при 95°C в течение 16 ч. Смеси затем позволяли охладиться до к.т. и добавляли насыщенный водный хлорид аммония (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали добавлением EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (безводный $MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в DCM и осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (0,091 г). Маточный раствор выпаривали и остаток очищали с использованием колонки 24g- RediSep (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением еще 0,069 г указанного в заголовке соединения, которое объединяли с веществом, полученным при растирании, с получением 0,160 г (47% выход) желаемого продукта. LC-MS (методика H): 1,29 мин, $[M+H]^+$=383,1.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,75 (br s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,80 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 6H), 1,24 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 247b: 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(пиридин-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(247b)

В коническую колбу емкостью 2 мл поток Ar пропускали через суспензию 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,044 г, 0,11 ммоль), 2-хлорпиридина (0,032 мл, 0,34 ммоль) и карбоната цезия (0,110 г, 0,34 ммоль) в толуоле (0,4 мл). Через 5 мин добавляли палладациклический предкатализатор J009 PreCat (2,0 мг, 2,2 мкмоль) и Ar барботировали через смесь в течение еще 5 мин. Герметично закупоренный сосуд затем нагревали при 100°C в течение 24 ч и позволяли охладиться до к.т. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония (5 мл) и EtOAc (10 мл) и отделенный водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (безводный $MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с использованием колонки 24g- RediSep (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(пиридин-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,026 г, 50% выход).

LC-MS (методика H): 1,37 мин, $[M+H]^+$=460,2.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,18 (dd, J=5,1, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,89 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 247: 2-этил-5,7-диметил-3-((5'-(пиридин-2-илокси)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

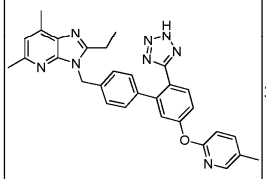
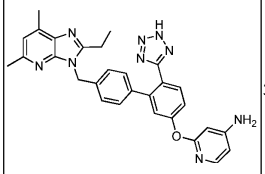
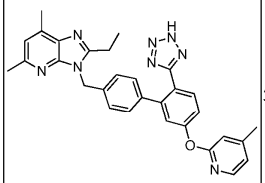
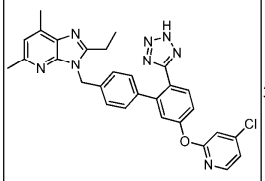
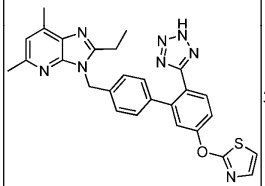
В коническую колбу емкостью 2 мл добавляли 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-(пиридин-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,020 г, 0,044 ммоль), оксид дибутилолова (0,012 г, 0,048 ммоль) и TMS-N_3 (0,046 мл, 0,35 ммоль) в толуоле (0,250 мл) и герметично закупоренный сосуд нагревали при 100°C в течение 12 ч. Смесь позволяли охладиться до к.т. и летучие вещества затем удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DMSO и фильтровали через 0,46 мкм шприцевой фильтр и очищали методом препаративной HPLC (методика D) с получением указанного в заголовке соединения. (0,0133 г, 61% выход).

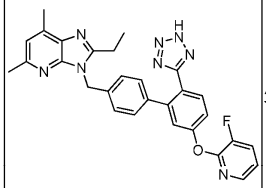
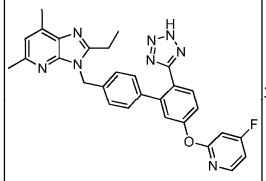
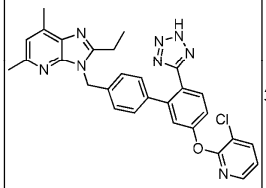
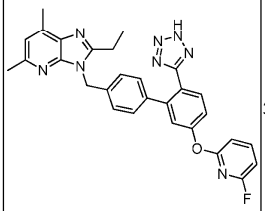
LC-MS (методика H): 1,30 мин, $[M+H]^+$=503,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,22 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,51 (s, 6H), 1,20 (t, J=7,6 Гц, 3H).

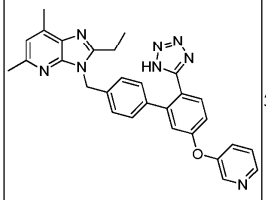
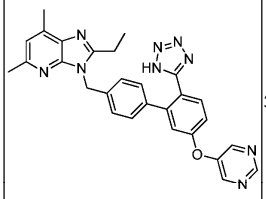
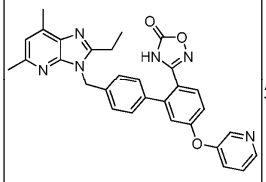
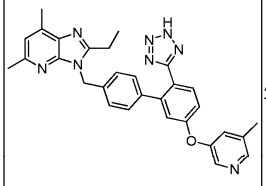
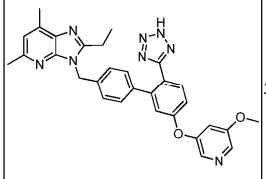
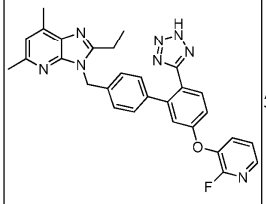
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 247a, как описано выше для примера 247.

В примере 249 проводили реакцию 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила, как описано выше, с трет-бутил-(2-хлорпиридин-4-ил)карбаматом вместо 2-хлорпиридина. Полученное промежуточное соединение 007b использовали на следующей стадии снятия Boc-защитной группы параллельно образованию тетразола с получением Пр. 249.

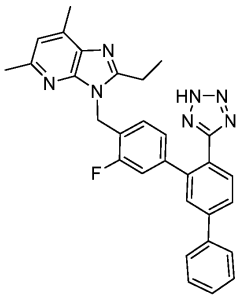
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; вр.удерж. (методика H)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
248		516,60	517,20; 1,30 мин	8,01 (m, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,66 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,04 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,74 (q, *J*=7,6 Гц, 2 H), 2,49 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,20 (t, *J*=7,6 Гц, 3H)
249		517,58	518,20; 1,11 мин	7,63 (m, 2H), 7,20 (dd, *J*=8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,31 (dd, *J*=5,9, 2,0 Гц, 1H), 6,23 (s, 2H), 6,09 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,74 (q, *J*=7,6 Гц, 2 H), 2,52 (s, 6H), 1,21 (t, *J*=7,6 Гц, 3H)
250		516,60	517,20; 1,29 мин	8,04 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,04 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (q, *J*=7,6 Гц, 2 H), 2,50 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,20 (t, *J*=7,6 Гц, 3H)
251		537,02	537,10; 1,36 мин	8,16 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (q, *J*=7,4 Гц, 2 H), 2,50 (s, 6H), 1,20 (t, *J*=7,4 Гц, 3H)
252		508,60	509,10; 1,26 мин	7,73 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,74 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,51 (s., 6H), 1,19 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)

253		520,56	521,20; 1,27 мин	7,99 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,90 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1 H), 7,33 (d, *J*=2,4 Гц, 1 H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,51 (s., 6H), 1,19 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
254		520,56	521,20; 1,28 мин	8,20 (dd, *J*=9,0, 5,9 Гц, 1 H), 7,68 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,33 (dd, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1 H), 7,28 (d, *J*=2,4 Гц, 1 H), 7,14 (m, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,74 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,51 (s., 6H), 1,21 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
255		537,02	537,20; 1,30 мин	8,23-8,02 (m, 2 H), 7,70 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,30 (d, *J*=2,4 Гц, 1 H), 7,22 (dd, *J*=7,8, 4,7 Гц, 1 H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,50 (s., 6H), 1,20 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)
256		520,56	521,10; 1,27 мин	(MeOH-d_4) : 7,95 (m, 1 H), 7,70 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,09 (m, 4H), 7,03 (s, 1 H), 6,96 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,85 (q, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,60 (s., 3H), 2,57 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,8 Гц, 3H)

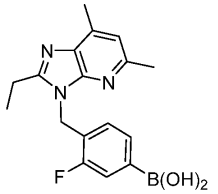
Соединения согласно следующим примерам получали из 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточное соединение 205a) и подходящего 3-гидроксипиридина или 3-гидроксипиримидина с использованием методики, сходной с таковой, описанной для синтеза промежуточного соединения 205b и примера 205. Соединение согласно примеру 259 получали в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 214.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; вр.удерж. (методика H)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
257		502,57	503,10; 1,28 мин	(MeOH-d_4): 8,81 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,61 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,19 (m, 2H) 7,08 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,86 (q, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,25 (t, *J*=7,6 Гц, 3H)
258		503,56	504,20; 1,25 мин	9,06 (s, 1H) 8,78 (s, 2H) 7,70 (d, *J*=8,22 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J*=8,6, 2,3 Гц,1H), 7,26 (m, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (q, *J*=7,6 Гц, 2 H), 2,50 (s, 6H), 1,21 (t, *J*=7,6 Гц, 3H)
259		518,56	519,10; 1,81 мин	8,45 (d, *J*=2,74 Гц, 2 H), 7,83 (d, *J*=8,61 Гц, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,32 - 7,37 (m, 1 H) , 7,25 (d, *J*=8,22 Гц, 2 H), 7,17 (d, *J*=8,22 Гц, 2 H), 7,07 (dd, *J*=8,61, 2,35 Гц, 1 H), 6,96 (d, *J*=2,35 Гц, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 2,81 (q, *J*=7,70 Гц, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 1,34 (t, *J*=7,63 Гц, 3 H)
260		516,60	517,20; 1,28 мин	8,28 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,44 (br. S, 1H), 7,15 (dd, *J*=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,72 (q, *J*=7,6 Гц, 2 H), 2,49 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,19 (t, *J*=7,6 Гц, 3H)
261		532,60	533,20; 1,30 мин	8,20 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,68 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,74 (q, *J*=7,4 Гц, 2 H), 2,51 (s, 6H), 1,21 (t, *J*=7,4 Гц, 3H)
262		520,56	521,20; 1,36 мин	(MeOH-d_4) : 8,06 (m, 1 H), 7,79 (m, 1H), 7,68 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,21 (m, 3H), 7,13 (m, 4H), 5,67 (s, 2H), 3,04 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,65 (s., 3H), 2,64 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H)

Пример 264: 2-этил-3-((3-фтор-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Промежуточное соединение 264a: (4-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-3-фторфенил)бороновой кислоты, соль TFA

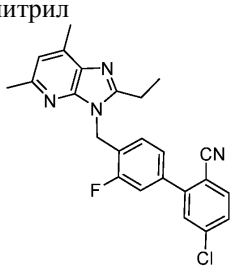


Промежуточное соединение 264a получали схожим образом с таковым для промежуточного соединения 001d, путем замены 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на 2-(4-(бромметил)-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Промежуточное соединение 264a очищали методом препаративной HPLC (методика E).

LC-MS (методика A5): 0,62 мин, $[M+H]^+$=328,0;

^{1}H NMR (400 МГц, MeOH-d_4) δ 7,54-7,42 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,26 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,72-2,66 (m, 6H), 1,41 (t, J=7,6 Гц, 3H).

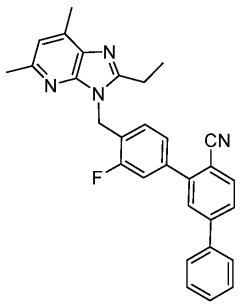
Промежуточное соединение 264b: 5-хлор-4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



Проводили реакцию промежуточного соединения 264a с 4-хлор-2-йодбензонитрилом аналогичным образом промежуточному соединению 177d с получением промежуточного соединения 264b. LC-MS (методика A5): 0,85 мин, $[M+H]^+$=419,0.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,00 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,87 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 264c: 4"-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-3"-фтор-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



Проводили реакцию промежуточного соединения 264b с фенилбороновой кислотой аналогичным образом промежуточному соединению 177e с получением промежуточного соединения 264c. LC-MS (методика A5): 0,93 мин, $[M+H]^+$=461,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,61 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,39 (dd, J=10,6, 1,5 Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,02 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,89 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,4 Гц, 3H).

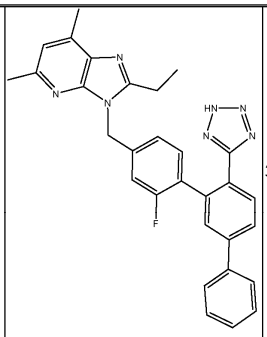
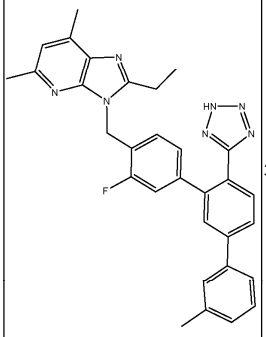
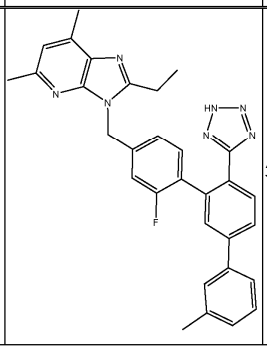
Пример 264: 2-этил-3-((3-фтор-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-5,7-диметил-

3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

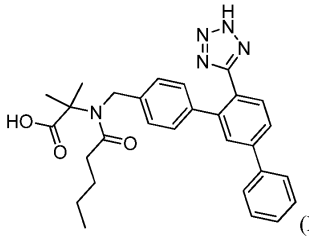
Проводили реакцию промежуточного соединения 264c с оксидом дибутилолова и TMS-N_3 аналогичным образом примеру 177 с получением соединения согласно примеру 264. LC-MS (методика A4): 1,70 мин, $[M+H]^+$=504,22;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82-7,77 (m, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,10 (br d, J=11,3 Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,69 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,40 (br s, 3H), 2,83 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Примеры 265-267 получали с использованием методик, описанных для пример 264:

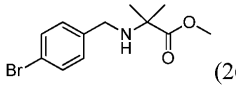
Пр.	Структура	М.м.	LCMS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-*d6*) δ м.д.
265		503,58	504,23; 1,66 мин (Методика A4)	7,92 (s, 2H), 7,80 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,36 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 2H), 5,51 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,5 Гц, 3H).
266		517,24	518,05; 1,81 мин (Методика A4)	7,96 (s, 1H), 7,83 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (br d, J=11,3 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 6,74 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,80 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,5 Гц, 3H).
267		517,24	518,22; 1,78 мин (Методика A4)	7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,77 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,35 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 2,83 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (br s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 268: 2-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-2-метилпропановая кислота



(Пр. 268)

Промежуточное соединение 268a: метил-2-((4-бромбензил)амино)-2-метилпропаноат



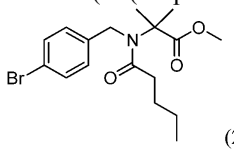
(268a)

К смеси метил-2-амино-2-метилпропаноатгидрохлорида (0,538 г, 3,50 ммоль) в ACN (10 мл) добав-

ляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (0,875 г, 3,5 ммоль) и DIEA (1,22 мл, 7,00 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Летучие вещества затем выпаривали в условиях пониженного давления и трет-бутилметиловый эфир (15 мл) и насыщенный водный гидрокарбонат натрия (5 мл) добавляли к остатку. Водную фазу отделяли и повторно экстрагировали добавлением трет-бутилметилового эфира (10 мл) и объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (12 г колонку с силикагелем типа ISCO, 0-10% EtOAc/гексан градиент) с получением указанного в заголовке соединения (0,716 г, 2,50 ммоль, 71% выход) в виде прозрачного бесцветного масла. LC-MS (методика H): 0,96 мин, $[M+H]^+$=286,0;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,43-7,52 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,54 (d, J=4,7 Гц, 2H), 2,47 (br s, 1H), 1,19-1,30 (m, 6 H).

Промежуточное соединение 268b: метил-2-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)-2-метилпропаноат

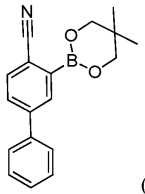


(268b)

К раствору промежуточного соединения 268a (0,350 г, 1,22 ммоль) в EtOAc (3,5 мл) добавляли DIEA (0,85 мл, 4,84 ммоль) с последующим добавлением пентаноилхлорида (0,22 мл, 1,84 ммоль) и эту смесь нагревали при 65°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь разбавляли трет-бутилметиловым эфиром (25 мл), промывали (5 мл 10% водной лимонной кислотой, затем 5 мл насыщенным водным гидрокарбонатом натрия), сушили (безводный сульфат натрия), фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (12 граммовая колонка типа ISCO с использованием 0-25% градиента ацетон/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,716 г, 2,50 ммоль, 71% выход) в виде оранжевого кристаллического твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,34 мин, $[M+H]^+$=370,0;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 7,54-7,62 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, J=8,2 Гц, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,11-2,23 (m, 2H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,18 (dq, J=14,8, 7,3 Гц, 2H), 0,78 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 268c: 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

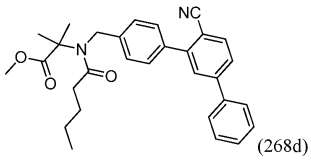


(268c)

Указанное в заголовке соединение получали из [1,1'-бифенил]-4-карбонитрила в соответствии с описанной в литературе методикой (ср. J. L. Kristensen, et al. Journal Organic Chemistry, 2006, 77, 2518) с получением белого твердого вещества.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,04-8,08 (m, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 1H), 3,82 (s, 4H), 0,99 (s, 6H).

Промежуточное соединение 268d: метил-2-(N-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-2-метилпропаноат



(268d)

Промежуточное соединение 268d получали путем реакции промежуточного соединения 268b (0,075 г, 0,258 ммоль) с Промежуточным соединением 268c (0,114 г, 0,309 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b. Указанное в заголовке соединение (0,100 г, 0,213 ммоль, 83% выход) выделяли в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,45 мин, $[M-C_5H_9O+H]$=385,1;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,80-7,93 (m, 4H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,43-7,55 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,25 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,37-1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,10-1,29 (m, 2H), 0,73-0,89 (m, 3H).

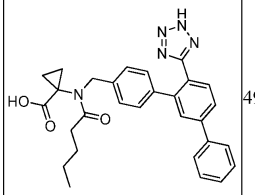
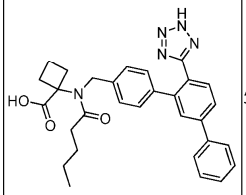
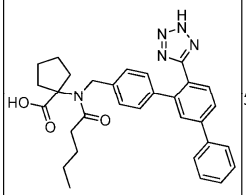
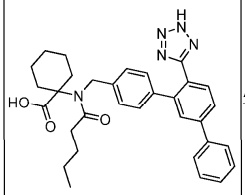
Пример 268: 2-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-2-метилпропановая кислота.

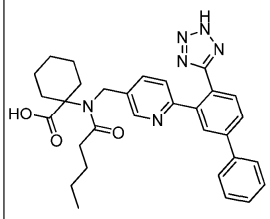
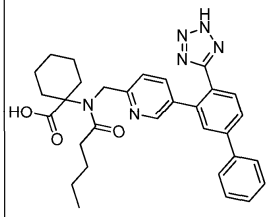
В сосуд высокого давления, содержащий промежуточное соединение 268d (0,045 г, 0,096 ммоль) добавляли толуол (6 мл), оксид дибутилолова (0,024 г, 0,096 ммоль) и азидотриметилсилан (0,064 мл, 0,48 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 110°C в течение 18 ч.

Охлажденную смесь затем выпаривали и остаток переносили в DMSO (2,5 мл). К этой смеси добавляли 2,5M NaOH (0,66 мл, 0,96 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 3 суток. К охлажденной смеси затем добавляли муравьиную кислоту (0,072 мл, 1,92 ммоль), смесь фильтровали и фильтрат подвергали преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора). Это позволяло получить указанное в заголовке соединение (0,031 г, 0,062 ммоль, 64% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,34 мин, [M-H]=496,1;

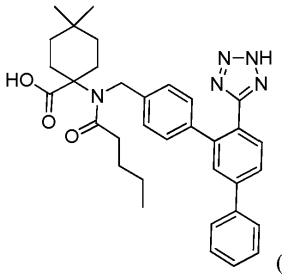
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 11,95 (br s, 2H), 7,79-7,91 (m, 4H), 7,75 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,18 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,43 (dt, J=14,8, 7,3 Гц, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,19 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,79 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам схожим образом получали из соответствующего сложного аминоэфира или гидрохлорида сложного аминоэфира, как описано для синтеза соединения согласно примеру 268 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS и время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
269		495,58	496,1; 1,29 мин (методика H)	7,79 - 7,89 (m, 3H), 7,70 - 7,79 (m, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,38 - 7,47 (m, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 4H), 4,99 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 4,10 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,22 - 2,37 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,37 - 1,59 (m, 3H), 1,14 - 1,37 (m, 1H), 0,98 - 1,12 (m, 1H), 0,87 (t, J = 7,2 Гц, 3H)
270		509,61	510,2; 1,31 мин (методика H)	12,41 (br. s., 2H), 7,78 - 7,91 (m, 4H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,45 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 2,03 - 2,26 (m, 3H), 1,84 - 2,03 (m, 1H), 1,67 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 1,35 - 1,61 (m, 3H), 1,10 - 1,34 (m, 3H), 0,77 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
271		523,63	524,1; 1,32 мин (методика H)	12,05 (s, 2H), 7,78 - 7,90 (m, 4H), 7,75 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,21 - 2,32 (m, 2H), 2,16 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,61 - 1,75 (m, 2H), 1,48 - 1,61 (m, 4H), 1,43 (dt, J = 14,9, 7,4 Гц, 2H), 1,18 (dq, J = 15,0, 7,3 Гц, 2H), 0,78 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
272		537,66	538,1; 1,34 мин. (методика H)	11,93 (s, 2H), 7,78 - 7,90 (m, 4H), 7,74 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 2,18 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,04 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 1,51 - 1,68 (m, 4H), 1,36 - 1,51 (m, 6H), 1,15 - 1,26 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

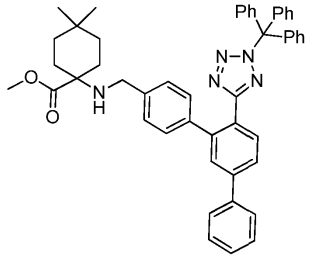
273		538,65	539,2; 1,300 мин (методика H)	12,01 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 2H), 7,73 - 7,90 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,20 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,01 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 1,38 - 1,70 (m, 9H), 1,06 - 1,33 (m, 3H), 0,80 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
274		538,65	539,2; 1,290 мин (методика H)	12,10 (s, 2H), 8,44 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,92 - 7,99 (m, 1H), 7,81 - 7,92 (m, 4H), 7,72 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 3H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,19 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 2,06 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 1,36 - 1,74 (m, 9H), 1,08 - 1,35 (m, 3H), 0,78 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 275: 1-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4,4-диметилциклогексанкарбоновая кислота



(Пр. 275)

Промежуточное соединение 275a: метил-4,4-диметил-1-(((6'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)амино)циклогексанкарбоксилат



(275a)

К раствору промежуточного соединения I-004, 0,110 г, 0,174 ммоль) в ACN (2,5 мл) добавляли DIEA (0,121 мл, 0,694 ммоль) с последующим добавлением метил-1-амино-4,4-диметилциклогексанкарбоксилатгидрохлорида (0,058 г, 0,260 ммоль) и йодида натрия (0,130 г, 0,868 ммоль) и смесь нагревали при 65°C в течение 5 ч. К охлажденной смеси добавляли H_2O (5 мл) и EtOAc (20 мл) и органический слой отделяли, промывали (H_2O насыщенным солевым раствором), сушили (безводный сульфат натрия), фильтровали и выпаривали. Это позволяло получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтой пены (0,130 г), который использовали в неизменном виде на следующей стадии без дальнейшей очистки или определения характеристик.

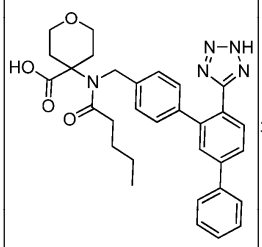
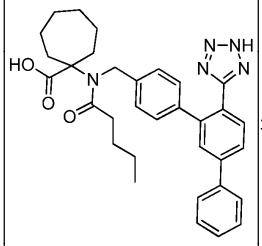
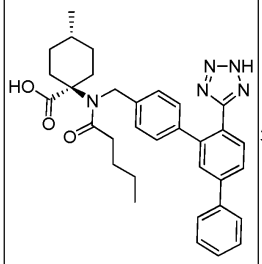
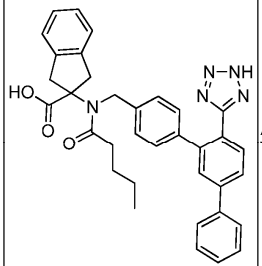
Пример 275: 1-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4,4-диметилциклогексанкарбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 275a (0,128 г, 0,174 ммоль) в безводном THF (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс, в масле, 0,035 г, 0,870 ммоль) одной порцией и смесь перемешивали в течение 5 мин. Пентаноилхлорид (0,103 мл, 0,870 ммоль) затем добавляли и смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч и затем при к.т. в течение еще 18 ч. Полученную смесь гасили AcOH (0,100 мл, 1,75 ммоль) и затем летучие вещества выпаривали и остаток переносили в трифторуксусную кислоту (1 мл) с получением прозрачного желтого раствора. Триизопропилсилан затем добавляли порциями по 10 мкл до исчезновения окраски с получением бледно-желтого раствора (для чего потребовалось примерно 40 мкл).

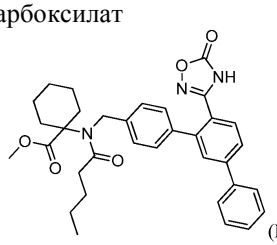
Летучие вещества повторно удаляли в условиях пониженного давления и остаток переносили в DMSO (3 мл) и подвергали очистке методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора). Это позволяло получить указанное в заголовке соединение (0,005 г, 0,0083 ммоль, 5% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,34 мин, $[M+H]^+$=566,1;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 7,80-7,89 (m, 4H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,2 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,21 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,37-1,66 (m, 6H), 1,09-1,34 (m, 4H), 0,71-0,85 (m, 9H).

Соединения согласно следующим примерам схожим образом получали из соответствующего сложного аминоэфира или гидрохлорида сложного аминоэфира, как описано для синтеза соединения согласно примеру 275 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS и время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

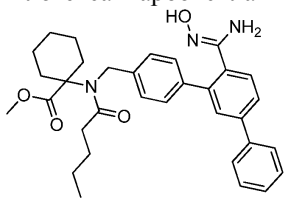
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
276		539,63	540,1; 1,31 мин (методика H)	12,29 (br s, 2H), 7,81 - 7,91 (m, 4H), 7,75 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,58 - 3,70 (m, 4H), 2,22 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,04 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,62 - 1,79 (m, 2H), 1,45 (dt, J = 14,8, 7,3 Гц, 2H), 1,21 (dq, J = 14,8, 7,3 Гц, 2H), 0,80 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
277		551,69	552,2; 1,41 мин (методика H)	11,89 (br s, 2H), 7,76 - 7,87 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,04 - 2,28 (m, 4H), 1,71 (dd, J = 14,5, 7,8 Гц, 2H), 1,33 - 1,55 (m, 10H), 1,17 (dq, J = 15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,78 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
278		551,69	552,1; 1,41 мин (методика H)	11,91 (br s, 2H), 7,80 - 7,86 (m, 3H), 7,77 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,18 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,06 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 1,38 - 1,52 (m, 6H), 1,31 (m, 3H), 1,12 - 1,25 (m, 2H), 0,72 - 0,86 (m, 6H).
279		571,68	572,1; 1,40 мин. (методика H)	12,31 (br s, 2H), 7,77 - 7,85 (m, 3H), 7,68 - 7,77 (m, 2H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,62 (d, J = 16,8 Гц, 2H), 3,13 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 2,19 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 1,45 (dt, J = 14,8, 7,3 Гц, 2H), 1,12 - 1,27 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 280: метил-1-(N-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат



(Пр. 280)

Промежуточное соединение 280a: (Z)-метил-1-(N-((6'-(N'-гидроксикарбамимидоил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат



(280a)

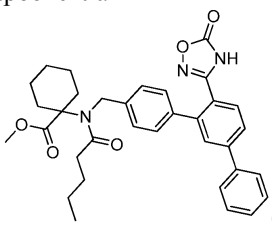
К раствору метил-1-(N-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилата (получали из метил-1-амино-4-циклогексанкарбоксилата в соответствии с методикой, описанной для синтеза.

Промежуточного соединения 268d) (0,100 г, 0,197 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли гидроксиламингидрохлорид (0,137 г, 1,97 ммоль) и DIEA (0,342 мл, 1,97 ммоль). Сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 85°C в течение 20 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (2,5 мл) и фильтровали. Фильтрат подвергали очистке методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,074 г, 0,113 ммоль, 57% выход).

LC-MS (методика H): 1,37 мин, $[M+H]^+$=542,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,60 (br s, 1H), 11,15 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H), 8,98 (br s, 2H), 7,87 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,78-7,85 (m, 3H), 7,70 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42-7,55 (m, 7H), 4,75 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,22 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,95-2,11 (m, 2H), 1,32-1,62 (m, 9H), 1,05-1,28 (m, 3H), 0,81 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 280: метил-1-(N-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат



(Пр. 280)

К раствору промежуточного соединения 280a (0,072 г, 0,110 ммоль) в THF (5 мл) добавляли DBU (0,084 г, 0,549 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазол (0,089 г, 0,549 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаток переносили в DMSO (2,5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,100 мл). Раствор подвергали преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (0,074 г, 0,113 ммоль, 57% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,46 мин, $[M+H]^+$=568,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,41 (br s. 1H), 7,86 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,39-7,56 (m, 7H), 4,73 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,22 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,03 (d, J=7,4 Гц, 2H), 1,33-1,63 (m, 9H), 1,03-1,29 (m, 3H), 0,80 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 281: 1-(N-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота

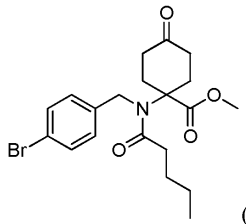
(Пр. 281)

К раствору соединения согласно примеру 280 (0,025 г, 0,028 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли 2,5M NaOH (0,225 мл, 0,564 ммоль) и смесь перемешивали при 75°C в течение 18 ч. К охлажденной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0,100 мл) и раствор очищали методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (0,009 г, 0,016 ммоль, 57%

выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,39 мин, $[M+H]^+$=554,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,41 (s, 1H), 7,72-7,89 (m, 5H), 7,47-7,55 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 2,21 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,96-2,14 (m, 2H), 1,32-1,71 (m, 9H), 1,00-1,28 (m, 3H), 0,79 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 282a: метил-1-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)-4-оксоциклогексанкарбоксилат

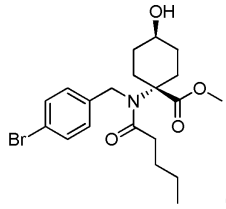


(282a)

Указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевого кристаллического твердого вещества из метил-1-амино-4-оксоциклогексанкарбоксилата в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 268b. LC-MS (методика H): 1,31 мин, $[M+H]^+$=424,0;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,50-7,56 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,70 (ddd, J=16,0, 12,9, 6,3 Гц, 2H), 2,48-2,62 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 4H), 1,87 (td, J=13,1, 5,5 Гц, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,22-1,36 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 282b: (1R,4R)-метил-1-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)-4-гидроксициклогексанкарбоксилат

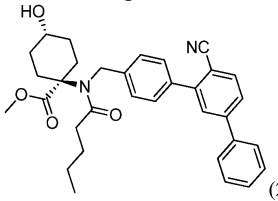


(282b)

К ледяной смеси промежуточного соединения 282a (0,300 г, 0,707 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли боргидрид натрия (0,080 г, 2,12 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем гасили H_2O (2 мл) и 2M HCl (2 мл) и перемешивание продолжали в течение 5 мин. Полученную смесь делили между H_2O (50 мл) и трет-бутилметиловым эфиром (50 мл) и водный слой отделяли и повторно экстрагировали добавлением трет-бутилметилового эфира (25 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (25 г Колонка типа ISCO, элюирование 0-35% ацетон/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,280 г, 0,657 ммоль, 93% выход) в виде прозрачной бесцветной смолы. LC-MS (методика H): 1,30 мин, $[M+H]^+$=426,0;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,48-7,55 (m, 2H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46-3,57 (m, 1H), 2,30 (d, J=12,1 Гц, 2H), 2,23 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,46 (dt, J=13,3, 3,9 Гц, 3H), 1,19-1,33 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 282c: (1R,4R)-метил-1-(N-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-гидроксициклогексанкарбоксилат

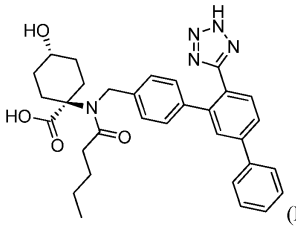


(282c)

Промежуточное соединение 282c получали из промежуточного соединения 282b в виде беловатого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 268d. LC-MS (методика H): 1,39 мин, $[M+H]^+$=525,2;

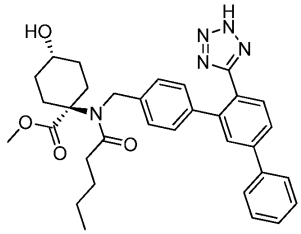
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,81-7,92 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,42-7,67 (m, 6H), 4,76 (s, 2H), 4,53 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,34-3,47 (m, 1H), 2,23 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,04 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1,54-1,67 (m, 3H), 1,39-1,54 (m, 3H), 1,09-1,36 (m, 4H), 0,77-0,82 (m, 2H).

Пример 283: (1R,4R)-1-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-гидроксициклогексанкарбоновая кислота



(Пр. 283)

Промежуточное соединение 283a: (1R,4R)-метил-1-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-гидроксициклогексанкарбоксилат



(283a)

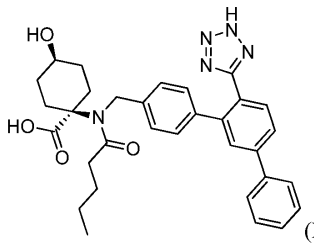
В сосуд, содержащий промежуточное соединение 282c (0,080 г, 0,152 ммоль) в толуоле (3 мл), добавляли азидотриметилсилан (0,161 мл, 1,22 ммоль) и оксид дибутилолова (0,038 г, 0,152 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 110°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаток переносили в смесь DMSO (2,5 мл) и трифторуксусной кислоты (0,100 мл). Очистка методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) позволяла получить указанное в заголовке соединение (0,050 г, 0,088 ммоль, 57% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,31 мин, [M-H]=566,2.

Пример 283: (1R,4R)-1-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-гидроксициклогексанкарбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 283a (0,030 г, 0,053 ммоль) в THF (3 мл) добавляли триметилсиланолат натрия (0,068 г, 0,528 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Затем добавляли муравьиную кислоту (0,100 мл), летучие вещества выпаривали и остаток растворяли в DMSO (3 мл). Очистка методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) позволяла получить указанное в заголовке соединение (0,008 г, 0,014 ммоль, 27% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,30 мин, [M-H]=554,2;

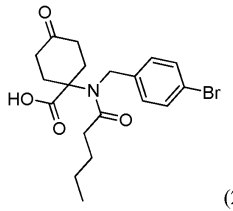
^{1}H NMR (15% об. ацетон-d_6/$CDCl_3$) δ м.д. 7,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,64 (m, 3H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,09 (d, J=7,0 Гц, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,32-3,46 (m, 1H), 2,07-2,28 (m, 3H), 1,98 (d quint, J=4,3, 2,2 Гц, 4H), 1,66 (m, 3H), 1,28-1,52 (m, 3H), 1,06-1,20 (m, 2H), 0,70 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 284: (1S,4S)-1-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-гидроксициклогексанкарбоновая кислота



(Пр. 284)

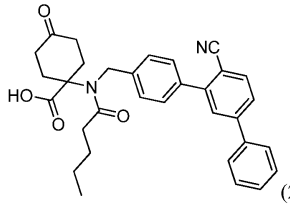
Промежуточное соединение 284a: 1-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)-4-оксоциклогексанкарбоновая кислота



(284a)

Раствор промежуточного соединения 282a (0,300 г, 0,707 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали до 0°C и йодтриметилсилан (0,300 мл, 2,12 мл) добавляли одной порцией. Смесь затем оставляли нагреваться до к.т. с перемешивание в течение 2 ч. Эту смесь затем добавляли к тщательно перемешанной смеси ACN (10 мл) и 1M HCl и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Летучие вещества затем выпаривали и остаток переносили в DMSO (10 мл) и добавляли муравьиную кислоту (0,200 мл). Очистка методом преп. LC (методика F, муравьиная кислота в качестве модификатора) позволяла получить указанное в заголовке соединение (0,251 г, 0,621 ммоль, 87% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,29 мин, [M-H]=410,1.

Промежуточное соединение 284b: 1-(N-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-оксоциклогексанкарбоновая кислота

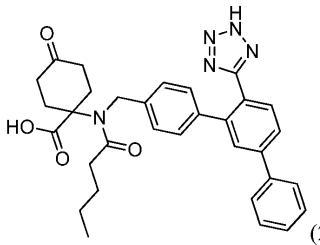


(284b)

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 284a в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 268d, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,39 мин, $[M+H]^+$=509,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,49 (br s, 1H), 8,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,80-7,92 (m, 4H), 7,72 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,41-7,56 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 2,43-2,57 (m, 2H), 2,15-2,36 (m, 6H), 1,96-2,15 (m, 2H), 1,48 (quint, J=7,3 Гц, 2H), 1,23 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,80 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 284c: 1-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-оксоциклогексанкарбоновая кислота



(284c)

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 284b в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 283a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,32 мин, $[M+H]^+$=552,2;

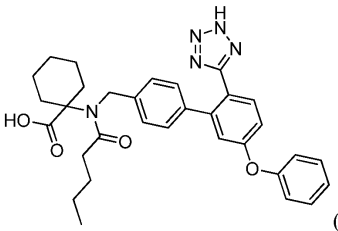
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 8,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 4,65 (br s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,22-2,44 (m, 4H), 1,96 (dd, J=12,3, 8,0 Гц, 2H), 1,62 (dt, J=15,2, 7,5 Гц, 2H), 1,20-1,37 (m, 2H), 0,85 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 284: (1S,4S)-1-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-гидроксициклогексанкарбоновая кислота.

Раствор промежуточного соединения 284c (0,030 г, 0,054 ммоль) в сухом THF (6 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере N_2. К этой смеси добавляли раствор L-селектрида (1M в THF, 0,272 мл, 0,272 ммоль) и перемешивание продолжали при той же температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением AcOH (0,100 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. Летучие вещества затем удаляли в условиях пониженного давления и остаток переносили в DMSO (2 мл). Этот раствор подвергали очистке методом преп. LC (методика F, муравьиная кислота в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (0,021 г, 0,038 ммоль, 69% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,29 мин, [M-H]=554,1.

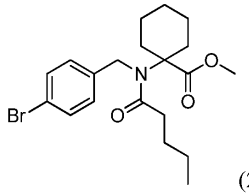
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 11,97 (br s, 2H), 7,76-7,86 (m, 3H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,30-7,46 (m, 3H), 7,20 (dd, J=8,2, 2,7 Гц, 2H), 4,63 (d, J=7,0 Гц, 2H), 4,49 (br s, 0,5H), 3,73 (br s, 0,5H), 2,11-2,25 (m, 2H), 1,95-2,11 (m, 1H), 1,67-1,90 (m, 2H), 1,38-1,67 (m, 7H), 1,08-1,32 (m, 2H), 0,79 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 285: 1-(N-((5'-фенокси-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-циклогексанкарбоновая кислота



(Пр. 285)

Промежуточное соединение 285a: метил-1-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат

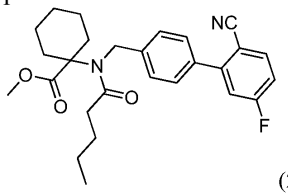


(285a)

Указанное в заголовке соединение получали из метил-1-аминоциклогексанкарбоксилата в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 268b, и выделяли в виде оранжевого кристаллического твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,43 мин, $[M+H]^+$=410,0;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 7,50-7,64 (m, 2H), 7,27-7,42 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,17 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,97 (d, J=10,2 Гц, 2H), 1,32-1,61 (m, 8H), 1,17 (dt, J=14,9, 7,4 Гц, 4H), 0,78 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 285b: метил-1-(N-((2'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат

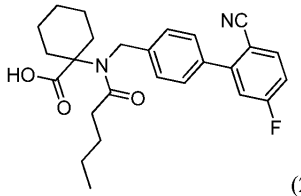


(285b)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции промежуточного соединения 285a (0,500 г, 1,22 ммоль) с 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрилом (0,602 г, 2,44 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b, с получением белого твердого вещества (0,472 г, 1,05 ммоль, 86% выход). HRMS (ESI): рассч. для $C_{27}H_{32}FN_2O_3$ [M+H]+ m/z 451,2391; обнаружено 451,2416.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,79 (dd, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,17 (td, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,18-2,35 (m, 4H), 1,51-1,80 (m, 8H), 1,43 (td, J=12,8, 4,1 Гц, 2H), 1,29 (dq, J=15,2, 7,5 Гц, 2H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 285c: 1-(N-((2'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота

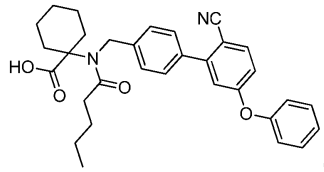


(285c)

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 285b в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 284a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,37 мин, [M-H]=435,1;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,01 (br s, 1H), 8,06 (dd, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,54-7,68 (m, 5H), 7,46 (td, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,21 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,06 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1,35-1,61 (m, 8H), 1,02-1,27 (m, 4H), 0,79 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 285d: 1-(N-((2'-циано-5'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота



(285d)

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 285c в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330c, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,37 мин, [M-H]=509,1;

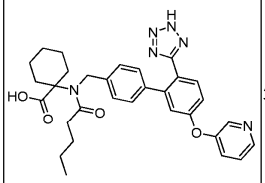
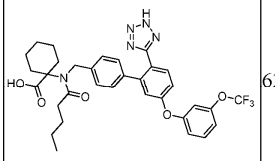
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 11,98 (br s, 1H), 7,93 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,13 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,19 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,05 (d, J=11,7 Гц, 2H), 1,34-1,60 (m, 9H), 1,01-1,27 (m, 3H), 0,77 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 285: 1-(N-((5'-фенокси-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-циклогексанкарбоновая кислота.

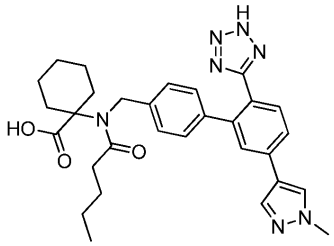
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 285d в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 283a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,60 мин, [M-H]=552,1;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 11,91 (br s, 2H), 7,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,14 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,01 (d, J=11,7 Гц, 2H), 1,34-1,64 (m, 9H), 0,98-1,24 (m, 3H), 0,76 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам схожим образом получали из подходящего фенола или гидроксипиридина, как описано для синтеза соединения согласно примеру 285 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS, и время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

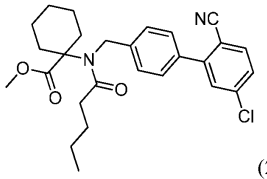
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
286		554,65	555,2; 1,29 мин (методика H)	11,91 (br s, 2H), 8,53 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,45 (dd, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 7,58 - 7,73 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,2, 4,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,14 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,01 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 1,30 - 1,68 (m, 6H), 1,03 - 1,22 (m, 3H), 0,77 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
287		637,66	638,1; 1,47 мин (методика H)	11,92 (br s, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,16 - 7,26 (m, 5H), 7,04 - 7,11 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,14 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,02 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,31 - 1,67 (m, 9H), 1,00 - 1,22 (m, 3H), 0,77 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 288: 1-(N-((5'-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота



(Пр. 288)

Промежуточное соединение 288a: метил-1-(N-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат

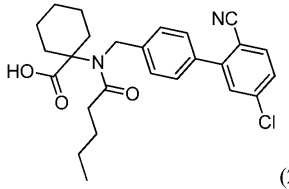


(288a)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции промежуточного соединения 285a 0,800 г, 1,95 ммоль) с 4-хлор-2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензонитрилом (0,973 г, 3,90 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b, и выделяли в виде белого твердого вещества (0,440 г, 0,942 ммоль, 48% выход). HRMS (ESI): рассч. для $C_{27}H_{32}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 467,2096; обнаружено 467,2110.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,21-2,33 (m, 4H), 1,51-1,77 (m, 8H), 1,43 (td, J=12,7, 4,3 Гц, 2H), 1,23-1,36 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 288b: 1-(N-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота



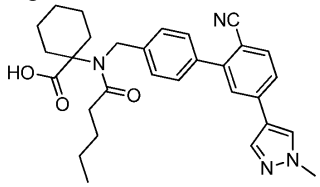
(288b)

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 288a в соответствии с

методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 284a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,37 мин, [M-H]=451,0;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 11,99 (br s, 1H), 7,99 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,53-7,71 (m, 5H), 4,76 (s, 2H), 2,21 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,06 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1,30-1,61 (m, 9H), 1,01-1,30 (m, 3H), 0,79 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 288c: 1-(N-((2'-циано-5'-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота



(288c)

К раствору промежуточного соединения 288b (0,044 г, 0,088 ммоль) в 10% об. этаноле/толуоле (3 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,055 г, 0,265 ммоль) и 2M фосфат калия (0,066 мл, 0,132 ммоль). Эту перемешиваемую смесь барботировали потоком N_2 в течение 15 мин. Затем добавляли хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (0,006 г, 0,0088 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь выпаривали, остаток переносили в DMSO (3,5 мл) и смесь фильтровали и фильтрат очищали методом преп. LC (методика F, муравьиная кислота в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,037 г, 0,074 ммоль, 84% выход).

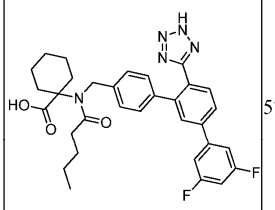
LC-MS (методика H): 1,29 мин, [M-H]=497,1; HRMS (ESI): рассч. для $C_{30}H_{35}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z 499,2704; обнаружено 499,2707.

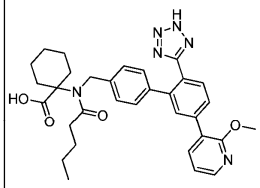
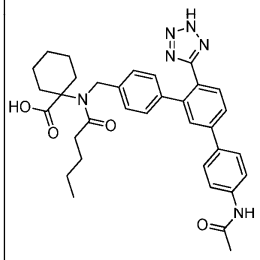
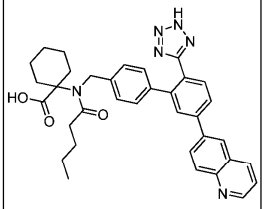
Пример 288: 1-(N-((5'-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 288c в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 283a, и выделяли в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,26 мин, [M-H]=540,1;

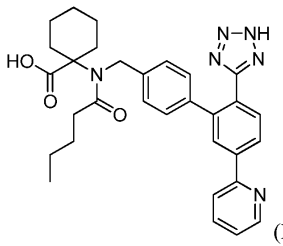
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 11,48 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,18 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,04 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,34-1,75 (m, 9H), 1,12-1,27 (m, 3H), 0,80 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам схожим образом получали из подходящих бороновых кислот или боронатных эфиров, как описано для синтеза соединения согласно примеру 288 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS, время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M-H]^-$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
289		573,64	572,0; 1,41 мин (методика H)	11,92 (br s, 2H), 7,91 - 7,96 (m, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,31 (tt, J = 9,3, 2,2 Гц, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,18 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,04 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 1,32 - 1,72 (m, 9H), 1,00 - 1,30 (m, 3H), 0,79 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

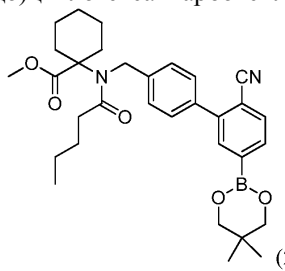
290		568,67	567,2; 1,33 мин (методика H)	11,92 (s, 2H), 8,24 (dd, J = 5,1, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,17 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,03 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,30 - 1,73 (m, 9H), 1,01 - 1,30 (m, 3H), 0,78 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
291		594,71	593,1; 1,28 мин (методика H)	11,92 (br s, 2H), 10,08 (s, 1H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 7,80 - 7,81 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,67 - 7,75 (m, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,12 - 7,24 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,18 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,32 - 1,73 (m, 9H), 1,02 - 1,32 (m, 3H), 0,79 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
292			587,2; 1,340 мин. (методика H)	11,94 (br s, 2H), 8,94 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,27 (dd, J = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 3,9 Гц, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,19 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,03 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,36 - 1,71 (m, 9H), 1,04 - 1,33 (m, 3H), 0,80 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 293: 1-(N-((5'-(пиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота



(Пр. 293)

Промежуточное соединение 293a: метил-1-(N-((2'-циано-5'-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат



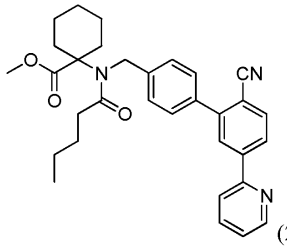
(293a)

В сосуд высокого давления емкостью 20 мл, содержащий промежуточное соединение 288a (0,700 г, 1,50 ммоль) и 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан (1,016 г, 4,50 ммоль), добавляли 1,4-диоксан (15 мл), KOAc (0,446 г, 4,50 ммоль) и хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-

бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (0,236 г, 0,300 ммоль). Перемешиваемую смесь барботировали потоком N_2 в течение 15 мин и затем ее нагревали при 85°C в течение 1,5 ч. Охлажденную смесь делили между H_2O (25 мл) и EtOAc (50 мл) и органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с использованием 12 г Колонки типа ISCO и элюирования 20-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения (0,620 г, 1,14 ммоль, 76% выход) в виде желтой пены.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,95 (s, 1H), 7,85 (dd, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,57-1,76 (m, 7H), 1,43 (td, J=12,9, 3,9 Гц, 2H), 1,25-1,34 (m, 3H), 1,04 (s, 6H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3H).

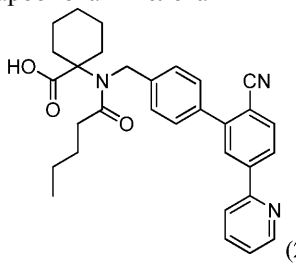
Промежуточное соединение 293b: метил-1-(N-((2'-циано-5'-(пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат



(293b)

К смеси промежуточного соединения 293a (0,075 г, 0,138 ммоль) в 20% об. этанол/толуол (3 мл) добавляли 2-бромпиридин (0,039 мл, 0,413 ммоль) и 2M фосфат калия (0,138 мл, 0,275 ммоль). Эту перемешиваемую смесь барботировали потоком N_2 в течение 15 мин и затем добавляли хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (0,011 г, 0,014 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь выпаривали и остаток переносили в DMSO (3,5 мл). Очистка методом преп. LC (методика F, муравьиная кислота в качестве модификатора) позволяла получить указанное в заголовке соединение (26 мг, 0,051 ммоль, 37% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,40 мин, $[M+H]^+$=510,2; HRMS (ESI): рассч. для $C_{32}H_{36}N_3O_3$ [M+H]+ m/z 510,2751; обнаружено 510,2765.

Промежуточное соединение 293c: 1-(N-((2'-циано-5'-(пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота



(293c)

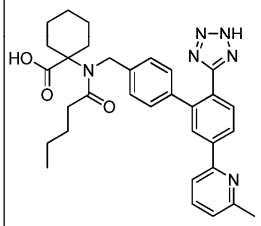
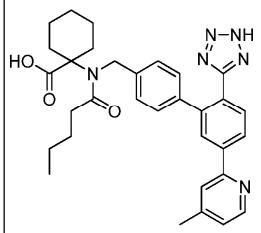
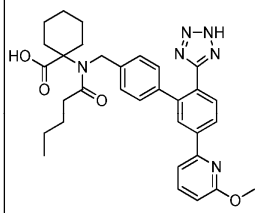
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 293b в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 284a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,37 мин, $[M+H]^+$=496,2; HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{34}N_3O_3$ [M+H]+ m/z 496,2596; обнаружено 496,2606.

Пример 293: 1-(N-((5'-(пиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота.

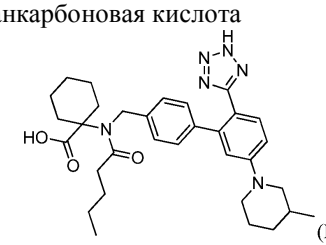
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 293c в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 283a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,30 мин, $[M+H]^+$=539,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 11,93 (s, 2H), 8,73 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,23-8,30 (m, 2H), 8,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,95 (td, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=7,4, 4,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,19 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,05 (d, J=11,7 Гц, 2H), 1,37-1,67 (m, 9H), 1,07-1,25 (m, 3H), 0,80 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам схожим образом получали из соответствующего 2-бромпиридина или 2-хлорпиридина, как описано для синтеза соединения согласно примеру 293 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS, время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
294		552,68	553,3; 1,33 мин (методика H)	11,94 (s, 2H), 8,16 - 8,25 (m, 2H), 7,94 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,43 (br s, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,67 (br s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,02 - 2,25 (m, 4H), 1,36 - 1,64 (m, 9H), 1,09 - 1,25 (m, 3H), 0,79 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
295		552,68	553,3; 1,32 мин (методика H)	11,93 (s, 2H), 8,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,27 (dd, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 8,22 - 8,25 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,04 (d, J = 11,3 Гц, 2H),1,36 - 1,69 (m, 9H), 1,12 - 1,26 (m, 3H), 0,77 - 0,83 (m, 3H).
296		568,68	569,2; 1,39 мин (методика H)	11,91 (s, 2H), 8,26 (dd, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 8,17 - 8,23 (m, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,16 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 1,96 - 2,09 (m, 2H), 1,35 - 1,65 (m, 9H), 1,02 - 1,23 (m, 3H), 0,77 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 297: 1-(N-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота



(Пр. 297)

Промежуточное соединение 297a: метил-1-(N-((2'-циано-5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоксилат

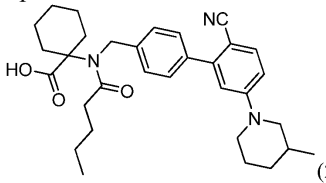
(297a)

К раствору промежуточного соединения 288a (0,077 г, 0,165 ммоль) в сухом THF (3 мл) добавляли 3-метилпиперидин (0,055 мл, 0,495 ммоль), 2-метилпропан-2-олят натрия (0,095 г, 0,989 ммоль) и хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (0,013 г, 0,016 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Охлажденную смесь затем выпаривали и остаток переносили в DMSO (3,5 мл) и очищали методом преп. LC (методика F, муравьиная ки-

слота в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,050 г, 0,094 ммоль, 57% выход).

LC-MS (методика H): 1,59 мин, $[M+H]^+$=530,3; HRMS (ESI): рассч. для $C_{33}H_{44}N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z 530,3377; обнаружено 530,3389.

Промежуточное соединение 297b: 1-(N-((2'-циано-5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота



(297b)

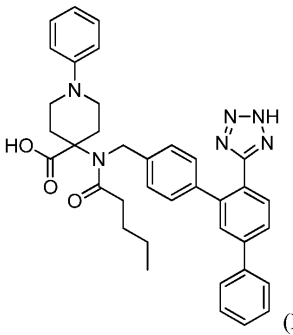
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 297a в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 284a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,52 мин, $[M+H]^+$=516,3; HRMS (ESI): рассч. для $C_{32}H_{42}N_3O_3$ [M+H]+ m/z 516,3221; обнаружено 516,3242.

Пример 297: 1-(N-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)циклогексанкарбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 297b в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 283a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,41 мин, $[M+H]^+$=559,2;

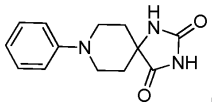
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 11,92 (br s, 2H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,04-7,12 (m, 3H), 6,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 2,75 (td, J=12,1, 2,3 Гц, 1H), 2,44 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,17 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,04 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,38-1,77 (m, 13H), 1,02-1,25 (m, 4H), 0,92 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,79 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 298: 4-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-1-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота



(Пр. 298)

Промежуточное соединение 298a: 8-фенил-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-2,4-дион

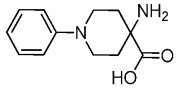


(298a)

К раствору 1-фенилпиперидин-4-она (2,53 г, 14,46 ммоль) в этаноле (75 мл) и H_2O (25 мл) добавляли карбонат аммония (12,9 г, 134,3 ммоль) и цианид калия (2,11 г, 32,5 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь затем нагревали при 80-90°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, H_2O (200 мл) добавляли к остатку и полученную суспензию быстро перемешивали при к.т. Эту смесь затем фильтровали и остаток промывали H_2O с получением указанного в заголовке соединения в виде влажного твердого вещества (около 3 г). Водный фильтрат и промывки объединяли и экстрагировали добавлением EtOAc (3×100 мл) и объединенный органический экстракт промывали (H_2O), сушили (безводный сульфат натрия), фильтровали и выпаривали с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества с примесями (около 2 г). Объединенные полученные таким образом твердые вещества переносили в этанол (200 мл) и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления с получением коричневого твердого вещества. Это твердое вещество растирали со смесью 20% об. этанол/трет-бутилметиловый эфир (50 мл) и полученную суспензию фильтровали и фильтровальный осадок промывали трет-бутилметиловым эфиром. Полученное таким образом твердое вещество сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (3,06 г, 12,5 ммоль, 86% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде без дальнейшей очистки.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 10,67 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,21 (dd, J=8,6, 7,4 Гц, 2H), 6,95 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,76 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,63 (dt, J=13,0, 3,9 Гц, 2H), 2,99-3,16 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 2H), 1,60 (d, J=13,3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 298b: 4-амино-1-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота

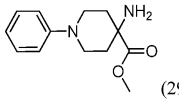


(298b)

Смесь промежуточного соединения 298a (3,06 г, 12,5 ммоль) и 6M NaOH(100 мл, 600 ммоль) нагревали при 100°C в герметично закупоренной колбе высокого давления в течение 22 ч. Температуру реакционной смеси затем повышали до 130°C и перемешивание продолжали в течение 24 ч. Охлажденную смесь нейтрализовывали (pH 6-7) путем медленного добавления AcOH с получением бежевого осадка. Полученную суспензию фильтровали и фильтровальный осадок промывали многочисленными небольшими порциями H_2O и затем сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (2,64 г, 11,9 ммоль, 96% выход).

LC-MS (методика H): 0,34 мин, $[M+H]^+$=221,1; HRMS (ESI): рассч. для $C_{12}H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z 221,1285; обнаружено 221,1284.

Промежуточное соединение 298c: метил-4-амино-1-фенилпиперидин-4-карбоксилат



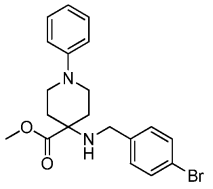
(298c)

К суспензии промежуточного соединения 298b (2,64 г, 11,9 ммоль) в MeOH (60 мл) медленно добавляли тионилхлорид (2,61 мл, 36,0 ммоль) и затем смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь затем выпаривали в условиях пониженного давления и остаток переносили в H_2O (100 мл). Эту смесь нейтрализовывали добавлением 1M NaOH с получением беловатого осадка, который отфильтровывали, и фильтровальный осадок промывали несколькими небольшими порциями воды. Полученное твердое вещество сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (1,00 г, 4,27 ммоль, 35% выход).

LC-MS (методика H): 0,88 мин, $[M+H]^+$=235,2;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,19-7,33 (m, 2H), 6,91-7,00 (m, 2H), 6,79-6,89 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,24-3,37 (m, 4H), 2,23 (ddd, J=13,5, 8,2, 5,7 Гц, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 1,56 (brs, 2H).

Промежуточное соединение 298d: метил-4-((4-бромбензил)амино)-1-фенилпиперидин-4-карбоксилат



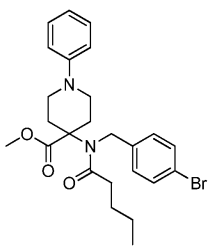
(298d)

К смеси промежуточного соединения 298c (1,00 г, 4,27 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (1,17 г, 4,69 ммоль) и DIEA (0,97 мл, 5,55 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь затем выпаривали в условиях пониженного давления, остаток переносили в трет-бутилметиловый эфир (100 мл) и добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ (25 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу повторно экстрагировали добавлением еще порции трет-бутилметилового эфира (20 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии с использованием 25 г колонки типа ISCO и элюирования 0-10% ацетоном/гексаном с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного светло-желтого масла (1,60 г, 3,97 ммоль, 93% выход).

LC-MS (методика H): 1,28 мин, $[M+H]^+$=403,0.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,40-7,48 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 4H), 6,92-6,99 (m, 2H), 6,85 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 2,20 (ddd, J=13,6, 9,5, 3,9 Гц, 2H), 1,81-1,93 (m, 2H).

Промежуточное соединение 298e: метил-4-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)-1-фенилпиперидин-4-карбоксилат



(298e)

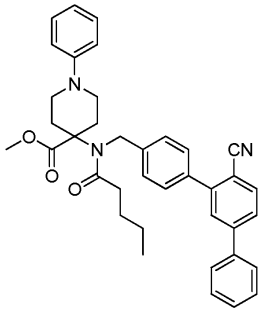
К смеси промежуточного соединения 298d (1,55 г, 3,84 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли DIEA (1,43 мл, 7,69 ммоль) и пентаноилхлорид (0,69 мл, 5,76 ммоль) и полученную смесь перемешивали при

65°C в течение 18 ч. Затем добавляли дополнительные порции DIEA (1,43 мл, 7,69 ммоль) и пентаноилхлорида (0,69 мл, 5,76 ммоль) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Затем добавляли дополнительные порции DIEA (1,43 мл, 7,69 ммоль) и пентаноилхлорида (0,69 мл, 5,76 ммоль) и смесь перемешивали при той же температуре в течение еще 1 ч. Охлажденную смесь промывали последовательно 10% об./мас. водной лимонной кислотой (50 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (50 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с использованием 40 г колонки типа ISCO с градиентом 0-20% ацетон/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевой смолы (1,59 г, 3,26 ммоль, 85% выход).

LC-MS (методика H): 1,46 мин, $[M+H]^+$=487,1;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,48-7,55 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,79-6,90 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (d, J=12,1 Гц, 2H), 3,10 (td, J=12,3, 2,0 Гц, 2H), 2,30-2,38 (m, 2H), 2,27 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,88 (td, J=12,7, 5,1 Гц, 2H), 1,50-1,68 (m, 2H), 1,23-1,35 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 298f: метил-4-(N-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-1-фенилпиперидин-4-карбоксилат



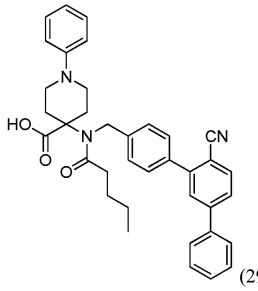
(298f)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции промежуточного соединения 298e (0,078 г, 0,160 ммоль) с Промежуточным соединением 268c (0,070 г, 0,240 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b, и выделяли в виде белого твердого вещества (0,090 г, 0,154 ммоль, 96% выход).

LC-MS (методика H): 1,55 мин, $[M+H]^+$=586,2;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,86 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,62-7,71 (m, 5H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,23 (dd, J=8,6, 7,4 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,82 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (d, J=12,5 Гц, 2H), 3,13 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,41 (d, J=12,9 Гц, 2H), 2,35 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,95 (td, J=12,6, 4,9 Гц, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,23-1,39 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 298g: 4-(N-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-1-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота



(298g)

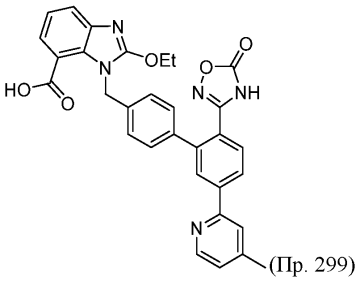
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 298f в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 284a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,49 мин, $[M+H]^+$=572,2; HRMS (ESI): рассч. для $C_{37}H_{38}N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z 572,2908; обнаружено 572,2917.

Пример 298: 4-(N-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-1-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота.

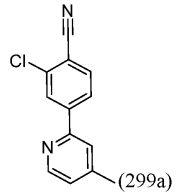
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 298g в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 283a, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,39 мин, $[M+H]^+$=615,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,28 (s, 2H), 7,78-7,90 (m, 4H), 7,75 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,13-7,25 (m, 4H), 6,85-6,96 (m, 2H), 6,75 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,52 (d, J=12,1 Гц, 2H), 3,02 (t, J=11,3 Гц, 2H), 2,16-2,30 (m, 4H), 1,85 (dd, J=12,1, 8,6 Гц, 2H), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,16-1,26 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 299: 2-этокси-1-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота


(Пр. 299)

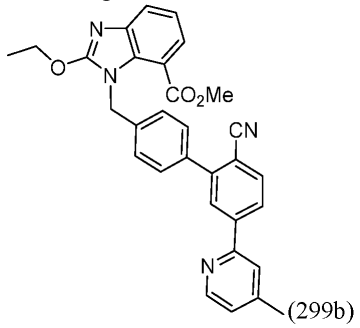
Промежуточное соединение 299a: 2-хлор-4-(4-метилпиридин-2-ил)бензонитрил


(299a)

К раствору 2-бром-4-метилпиридина (455 мг, 2,65 ммоль) и (3-хлор-4-цианофенил)бороновой кислоты (400 мг, 2,205 ммоль) в 4:1 толуол/EtOH (10 мл) добавляли K_3PO_4 (2 М, вод.) (2,205 мл, 4,41 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (161 мг, 0,221 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (299a, 220 мг, 0,962 ммоль, 43,6% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 229,0 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,19 (d, J=5,1 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H).

Промежуточное соединение 299b: метил-1-((2'-циано-5'-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат


(299b)

В сосуд высокого давления, содержащий I-005 (200 мг, 0,458 ммоль), промежуточное соединение 299a (115 мг, 0,504 ммоль) и предкатализатор второго поколения xphos (36,1 мг, 0,046 ммоль), добавляли диоксан (2292 мкл) с последующим добавлением 2 М K_3PO_4 (2 М вод.) (458 мкл, 0,917 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (159 мг, 0,316 ммоль, 69,0% выход).

LC-MS (методика A2): 0,88 мин, $[M+H]^+$=503,0.

Пример 299: 2-этокси-1-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

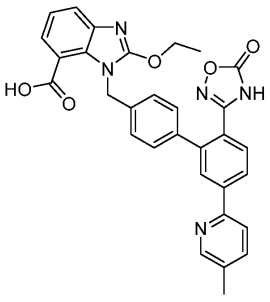
Промежуточное соединение 299b (78 мг, 0,155 ммоль) растворяли в ацетате 1-бутил-3-метилимидазолия (1,2 мл) вместе с гидроксиламингидрохлоридом (270 мг, 3,88 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и оставляли перемешиваться при 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали добавлением EtOAc 3×. Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в 5 мл THF и добавляли DBU (0,234 мл, 1,552 ммоль) с последующим добавлением CDI (252 мг, 1,552 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и затем повторно растворяли в MeOH (5 мл). Добавляли 1M NaOH (3,10 мл, 3,10 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 65°C в течение 3 ч. Смесь затем подкисляли до pH 3-4 10% лимонной кислотой и экстрагировали добавлением EtOAc 3×. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример

299, 7,9 мг, 0,014 ммоль, 9,30% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=548,3.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,57 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,24 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,07 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,73 (br s, 2H), 4,67-4,52 (m, J=6,7 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (br t, J=6,3 Гц, 3H).

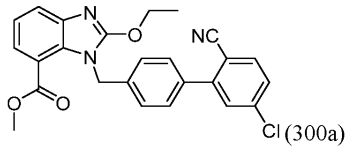
LC-MS время удерживания (методика A4): 1,298 мин.

Пример 300: 2-этокси-1-((5'-(5-метилпиридин-2-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 300)

Промежуточное соединение 300a: метил-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



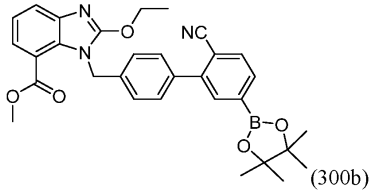
(300a)

Промежуточное соединение 300a синтезировали из 1-005 и 4-хлор-2-йодбензонитрила с использованием методики, описанной для 299b, с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 300a, 2,55 г, 5,6 ммоль, 61% выход).

LC-MS (методика A2): 1,02 мин, $[M+H]^+$=446,0.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,21 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,70 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,51 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 300b: метил-1-((2'-циано-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат

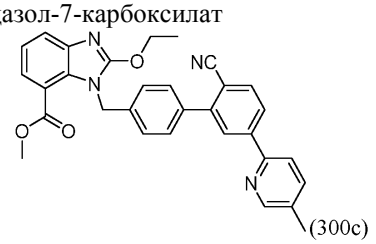


(300b)

В колбу, содержащую промежуточное соединение 300a (2100 мг, 4,71 ммоль), бис(пинаколато)диборан (2392 мг, 9,42 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (431 мг, 0,471 ммоль), добавляли диоксан (2,35E+04 мкл) с последующим добавлением KOAc (2311 мг, 23,55 ммоль) и дициклогексил-(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (225 мг, 0,471 ммоль) (XPhos). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×) и нагревали при 100°C в течение 120 мин. Реакционную смесь концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-60% EtOAc/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 300b, 2,2 г, 3,44 ммоль, 73,0% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 538,1$(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,84 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,59 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,21 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,71 (s, 2H), 4,70 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,52 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 300c: метил-1-((2'-циано-5'-(5-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



(300c)

Промежуточное соединение 300b (128 мг, 0,200 ммоль) растворяли в 4:1 толуол/EtOH (2 мл) вместе

с предкатализатором второго поколения XPhos (31,5 мг, 0,040 ммоль), K_3PO_4 (2 М, вод.) (0,300 мл, 0,600 ммоль) и 2-бром-5-метилпиридином (68,8 мг, 0,400 ммоль). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×), затем оставляли перемешиваться при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% DCM/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 300c, 68 мг, 0,135 ммоль, 67,7% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 503,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 7,56-7,50 (m, J=8,3 Гц, 2H), 7,21 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,12 (m, J=8,3 Гц, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,71 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,52 (t, J=7,0 Гц, 3H).

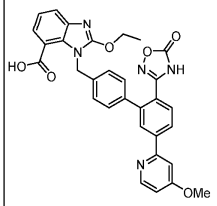
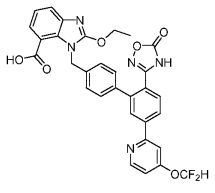
Пример 300: 2-этокси-1-((5'-(5-метилпиридин-2-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

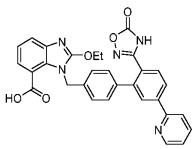
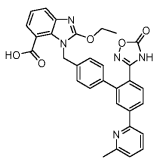
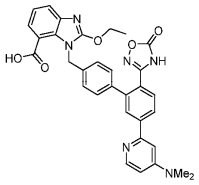
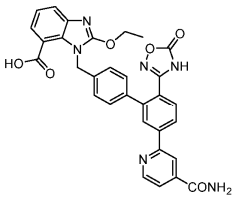
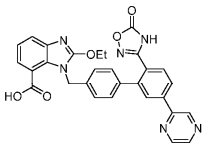
Соединение согласно примеру 300 синтезировали из промежуточного соединения 300c в соответствии с той же методикой, описанной для примера 299 с получением указанного в заголовке соединения (пример 300, 2,9 мг, 5,30 мкмоль, 3,91% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=548,3.

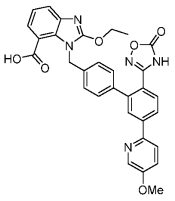
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (br s, 1H), 8,09 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,70 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,67 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,60 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,15 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 5,70 (br s, 2H), 4,59 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (br t, J=7,0 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,291 мин.

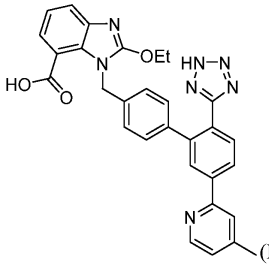
Соединения согласно примерам из следующей таблицы получали из подходящего пиридилбромида в соответствии с последовательностью, описанной для примера 300.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр. удерж. (Методика A4)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
301		563,57	564,3; 1,213 мин.	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 8,20 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,54 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,30 (br d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,18 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,05 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,98 (d, *J*=6,1 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,60 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,40 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).
302		599,55	600,0; 1,615 мин.	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,19 (dd, *J*=8,1, 1,4 Гц, 1H), 8,13 - 8,03 (m, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,26 (m, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, *J*=8,1 Гц, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,61 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,42 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).

303		533,54	534,1; 1,319 мин.	
304		547,57	548,0; 1,259 мин.	
305		576,61	577,2; 1,247 мин.	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (br d, *J*=6,7 Гц, 1H), 8,10 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,67 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,56 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,34 (br d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,24 - 7,03 (m, 4H), 6,91 (br d, *J*=6,4 Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,60 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 6H), 1,40 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).
306		576,57	578,4; 1,192 мин	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 8,07 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,34 (br d, *J*=7,9 Гц, 3H), 7,28 (br d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,03 - 6,87 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,59 (q, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,40 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).
307		534,53	535,2; 1,392 мин.	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,19 (br d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,31 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,17 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,02 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,60 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,42 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).

308		563,57	564,2; 1,458 мин.	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 3H), 7,67 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,61 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,46 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,33 - 7,24 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,16 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,08 - 7,01 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,71 (s, 2H), 4,61 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 3H), 1,42 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).

Пример 309: 2-этокси-1-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота

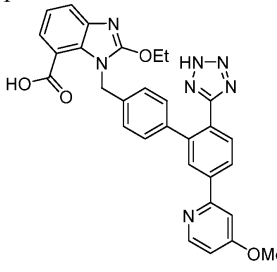

(Пр. 309)

Промежуточное соединение 299b (78 мг, 0,155 ммоль) растворяли в ксилолах (1 мл). Добавляли трибутилхлорстаннан (0,126 мл, 0,466 ммоль) с последующим добавлением азида натрия (30,3 мг, 0,466 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в сосуде высокого давления за взрывозащитным экраном в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и азид гасили 10% CAN (246 мг, 0,449 ммоль). Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали добавлением EtOAc 3×. Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в 1:1 1M NaOH/MeOH (4 мл) и перемешивали при 65°C в течение 1 ч. MeOH выпаривали и оставшуюся вод. смесь разбавляли малым количеством H_2O и экстрагировали (3×) с 1:1 EtOAc/гексанами. Вод. смесь затем подкисляли до pH 3-4 10% лимонной кислотой и экстрагировали добавлением EtOAc 3×. Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 309, 4,3 мг, 8,09 мкмоль, 10,49% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=532,2.

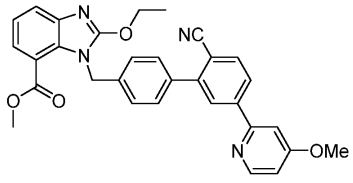
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,18 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,74 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,14 (m, 3H), 7,10 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 6,93 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 5,64 (br s, 2H), 4,60 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 2,39 (br s, 3H), 1,47-1,37 (m, 3H).

HPLC время удерживания (методика A4): 1,290 мин.

Пример 310: 2-этокси-1-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота


(Пр. 310)

Промежуточное соединение 310a: метил-1-((2'-циано-5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат


(310a)

Промежуточное соединение 310a синтезировали из 2-бром-5-метоксипиридина в соответствии с той же методикой, описанной для промежуточного соединения 300c, с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 310a, 21 мг, 0,040 ммоль, 45,3% выход).

LC-MS (методика A2): 0,88 мин, $[M+H]^+$=519,2.

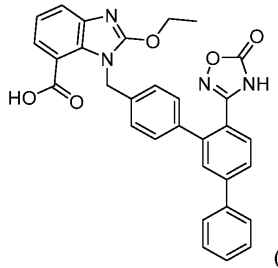
Пример 310: 2-этокси-1-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

Соединение согласно примеру 310 синтезировали из промежуточного соединения 310a с использованием методики, описанной для примера 309, с получением указанного в заголовке соединения (пример 310, 9,6 мг, 0,018 ммоль, 31,4% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=548,4.

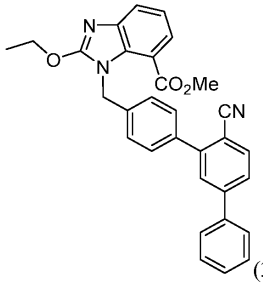
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,06 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,97-6,87 (m, 3H), 4,60 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,0 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,066 мин.

Пример 311: 2-этокси-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота


(Пр. 311)

Промежуточное соединение 311a: метил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат


(311a)

В сосуд высокого давления, содержащий I-005 (830 мг, 1,902 ммоль), 3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (488 мг, 2,283 ммоль) и предкатализатор второго поколения xphos (74,8 мг, 0,095 ммоль), добавляли диоксан (9512 мкл) с последующим добавлением 2 M K_3PO_4 (2 M вод.) (1902 мкл, 3,80 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 311a, 900 мг, 1,846 ммоль, 97% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 488,10 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87-7,81 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,68-7,57 (m, 5H), 7,54-7,40 (m, 5H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,71 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,52 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 311: 2-этокси-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

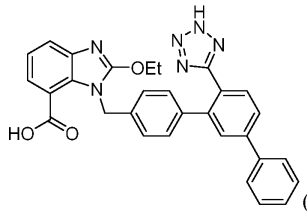
Соединение согласно примеру 311 синтезировали из промежуточного соединения 311a с использованием методики, описанной для пример 299, с получением указанного в заголовке соединения (пример 311, 255 мг, 0,479 ммоль, 61%). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=533,4.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,73-7,64 (m, 3H), 7,54 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,18 (br. s., 1H), 7,06 (d, J=7,8 Гц, 2H), 5,69 (br. s., 2H), 4,59 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,40 (t, J=6,9 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,830 мин.

Пример 312: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-

бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



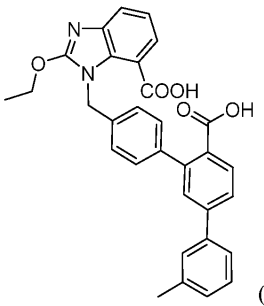
(Пр. 312)

Соединение согласно примеру 312 синтезировали из промежуточного соединения 311a с использованием той же методики, что и использованная для синтеза соединения согласно примеру 309 с получением указанного в заголовке соединения (пример 312, 4 мг, 7,74 мкмоль, 7,61% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=517,2.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,40-7,26 (m, J=7,0 Гц, 1H), 7,17-7,06 (m, 3H), 6,91 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,58 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 1,41 (br t, J=7,0 Гц, 3H).

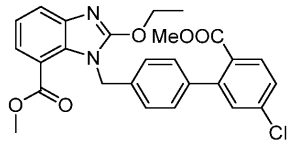
LC-MS время удерживания (методика A4): 1,7969 мин.

Пример 313: 1-((6'-карбокси-3"-метил-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]-имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 313)

Промежуточное соединение 313a: метил-1-((5'-хлор-2'-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



(313a)

В сосуд добавляли I-005 (221 мг, 0,506 ммоль), метил-4-хлор-2-йодбензоат (150 мг, 0,506 ммоль) и $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (20,66 мг, 0,025 ммоль). Добавляли THF (3 мл) и 1,5 M Na_2CO_3 (1,012 мл, 1,518 ммоль). Смесь барботировали Ar в течение 3 мин. Реакционную смесь герметично закупоривали и облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и H_2O и экстрагировали добавлением EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью IS-CO (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (пример 313a, 160 мг, 0,334 ммоль, 66,0% выход). MS (ESI) (m/z) 479 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79-7,72 (m, 2H), 7,56 (dd, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,15 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,52 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 313: 1-((6'-карбокси-3"-метил-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

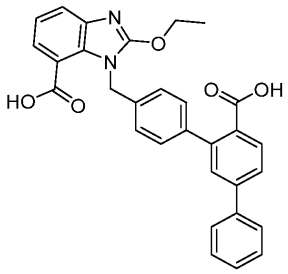
Раствор промежуточного соединения 313a (25 мг, 0,052 ммоль), м-толилбороновой кислоты (21,29 мг, 0,157 ммоль) и Pd-XPhos G3 (2,209 мг, 2,61 мкмоль) в THF (1 мл) и калиевой соли фосфорной кислоты (1,0 M вод.) (0,094 мл, 0,094 ммоль) дегазировали Ar в течение 1 мин. Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 140°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли 0,5 мл MeOH с последующим добавлением NaOH (0,157 мл, 0,313 ммоль). Смесь нагревали при микроволновом облучении в течение 15 мин при 100°C. Дополнительное количество NaOH (0,157 мл, 0,313 ммоль) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 10-50% B в течение 22 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением указанного в заголовке соединения (пример 313, 13,3 мг, 0,025 моль, 48%). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=507,4.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74-7,61 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,40 (br d, J=7,3 Гц,

1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,19 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,58 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,0 Гц, 3H).

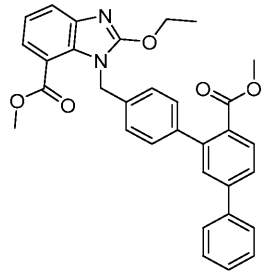
LC-MS время удерживания (методика A4): 1,986 мин.

Пример 314: 1-((6'-карбокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бешо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 314)

Промежуточное соединение 314a: метил-2-этокси-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



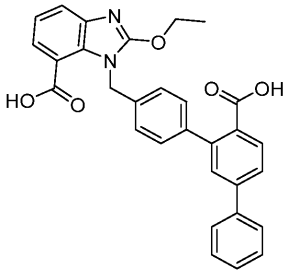
(314a)

К раствору метил-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (55,5 мг, 0,252 ммоль) в DMF (2 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (60%) (16,78 мг, 0,420 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. перед тем, как метил-4"-(бромметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксилат (промежуточное соединение 400b, 80 мг, 0,210 ммоль) добавляли в растворе в DMF (1 мл). Через 50 мин перемешивания при к.т. реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% LiCl (вод.). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали через целит и концентрировали. Остаток растворяли DMF и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 314a, 48 мг, 0,069 ммоль, 33,0% выход).

LC-MS Время удерживания (методика A2) = 1,20 мин. Обнаружено m/z: 520,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,66-7,57 (m, 4H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,49-7,31 (m, 4H), 7,22 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,68 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,54-1,48 (m, 3H).

Пример 314: 1-((6'-карбокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



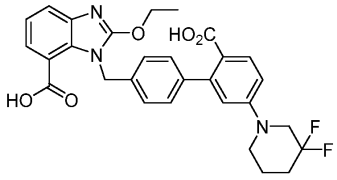
(314)

Промежуточное соединение 314a (36 мг, 0,069 ммоль) суспендировали в растворе NaOH (1 M NaOH) (2,075 мл, 2,075 ммоль) и THF (2 мл) и нагревали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1 M HCl. Водную фазу обратно экстрагировали второй раз EtOAc и органические фазы концентрировали. Неочищенный остаток повторно переносили в DMF, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC, Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (пример 314, 16 мг, 0,032 ммоль, 46%). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=493,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 3H), 7,65 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,32 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,18 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,61 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,42 (t, J=7,0 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,846 мин.

Пример 315: 2-этокси-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



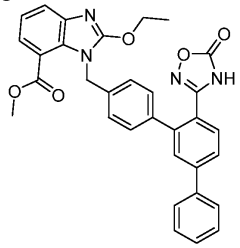
(Пр. 315)

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 313a (18 мг, 0,038 ммоль), добавляли предкатализатор 2-го поколения RuPhos (5,84 мг, 7,52 мкмоль) с последующим добавлением трет-бутоксида натрия (21,67 мг, 0,226 ммоль). Затем добавляли THF (1 мл) с последующим добавлением 3,3-дифторпиперидина, HCl (30 мг, 0,188 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2. Реакционный сосуд герметично закупоривали и нагревали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли 1M NaOH (0,752 мл, 0,752 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем подкисляли до pH 3-4 5% лимонной кислотой и экстрагировали (3×) EtOAc. Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 315, 2,6 мг, 4,85 мкмоль, 12,92% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=536,0.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (br s, 2H), 7,46 (br s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,27-7,07 (m, 3H), 7,04 (br s, 2H), 6,97 (br s, 2H), 6,68 (br s, 1H), 5,75 (br s, 2H), 4,57 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,05 (br d, J=16,8 Гц, 2H), 1,91 (br s, 2H), 1,73 (br s, 2H), 1,41 (br t, J=6,7 Гц, 3H), 1,00 (br d, J=6,4 Гц, 1H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,661 мин.

Пример 316: метил-2-этокси-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



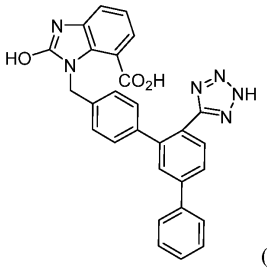
(Пр. 316)

Соединение согласно примеру 316 синтезировали из промежуточного соединения 311a с использованием той же методики, что и описанная для примера 299, однако, последовательность реакций останавливали перевод гидролизом сложного эфира. Неочищенный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 316, 2,9 мг, 5,31 мкмоль, 19,33% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=547,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95-7,25 (m, 11H), 7,20 (t, J=7,9 Гц, 2H), 6,93 (br. s., 2H), 5,49 (br. s., 2H), 4,59 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,73 (br. s., 3H), 1,39 (t, J=6,9 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 2,198 мин.

Пример 317: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 317)

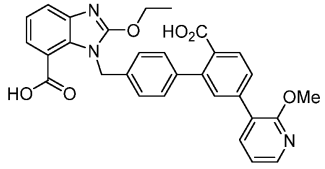
В небольшой сосуд, содержащий промежуточное соединение 311a (30 мг, 0,062 ммоль), добавляли оксид дибутилолова (15,32 мг, 0,062 ммоль) и толуол (1 мл) с последующим добавлением TMS-N_3 (0,041 мл, 0,308 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C за взрывозащитным экраном в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли NaOH (170 мг, 4,24 ммоль) с последующим добавлением воды (2 мл). Реакци-

онную смесь перемешивали при 75°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и нейтрализовывали AcOH. Реакционную смесь концентрировали, азеотропно перегоняли с толуолом 2x, затем повторно растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 317, 1,6 мг, 3,24 мкмоль, 5,73% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=489,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,68 (br. s., 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,27 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,19-6,86 (m, 6H), 5,40 (br. s., 2H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,126 мин.

Пример 318: 1-((2'-карбокси-5'-(2-метоксипиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 318)

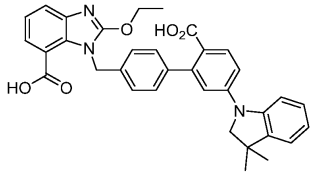
В сосуд высокого давления, содержащий промежуточное соединение 313a (18 мг,

0,038 ммоль), (2-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (17,24 мг, 0,113 ммоль) и предкатализатор второго поколения xphos (8,87 мг, 0,011 ммоль), добавляли диоксан (500 мкл) с последующим добавлением 2 M K_3PO_4 (2 M вод.) (94 мкл, 0,188 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 65°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли 1M NaOH (752 мкл, 0,752 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем подкисляли до pH 3-4 5% лимонной кислотой и экстрагировали (3×) EtOAc. Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (пример 318, 5,5 мг, 10,51 мкмоль, 28,0% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=524,2.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 7,83 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 7,75 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 7,54 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,30 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 7,18 (br s, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,04 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 5,69 (br s, 2H), 4,61 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,42 (br t, J=6,9 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,661 мин.

Пример 319: 1-((2'-карбокси-5'-(3,3-диметилиндолин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



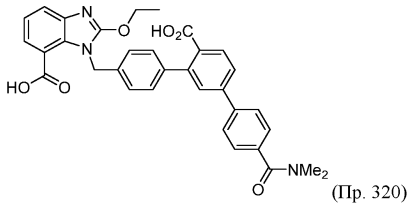
(319)

Соединение согласно примеру 319 синтезировали из 3,3-диметилиндолина и промежуточного соединения 313a в соответствии с той же методикой, что и описанная для синтеза соединения согласно примеру 315 с получением указанного в заголовке соединения (пример 319, 0,6 мг, 1,068 мкмоль, 2,84% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=562,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (br s, 1H), 7,48-7,28 (m, 3H), 7,27-7,08 (m, 7H), 7,03 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,82 (br t, J=6,8 Гц, 1H), 5,82 (br s, 2H), 4,55 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 3,73 (br s, 2H), 3,52-3,33 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 1,40 (br t, J=6,6 Гц, 3H), 1,28 (br s, 6H), 1,00 (br d, J=6,3 Гц, 1H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 2,137 мин.

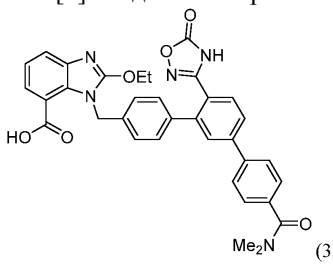
Пример 320: 1-((6'-карбокси-4"-(диметилкарбамоил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 320)

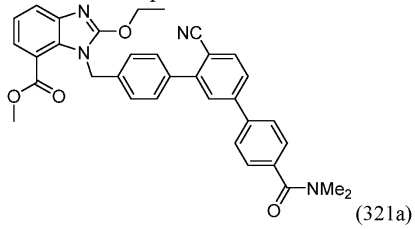
Соединение согласно примеру 320 синтезировали из промежуточного соединения 313a и (4-(диметилкарбамоил)фенил)бороновой кислоты с использованием методики, описанной для примера 299b с получением указанного в заголовке соединения (пример 320, 5,9 мг, 10,47 мкмоль, 27,9% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=564,0. LC-MS время удерживания (методика A4): 1,533 мин.

Пример 321: 1-((4"-(диметилкарбамоил)-6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(321)

Промежуточное соединение 321a: метил-1-((6'-циано-4"-(диметилкарбамоил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



(321a)

Промежуточное соединение 321a синтезировали из промежуточного соединения 300a и (4-(диметилкарбамоил)фенил)бороновой кислоты с использованием методики, использованной для синтеза промежуточного соединения 299b, с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 321a, 40 мг, 0,072 ммоль, 45,6% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=559,7. LC-MS время удерживания (методика A2): 0,97 мин.

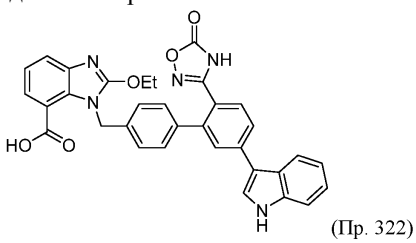
Пример 321: 1-((4"-(диметилкарбамоил)-6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

Соединение согласно примеру 321 синтезировали из промежуточного соединения 321a с использованием методики, описанной для примера 299, с получением указанного в заголовке соединения (пример 321, 4,9 мг, 8,12 мкмоль, 11,34% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=604,5.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (br d, J=8,2 Гц, 3H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,30 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,57 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 2,99 (br s, 3H), 2,93 (br s, 3H), 1,38 (t, J=7,0 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,479 мин.

Пример 322: 1-((5'-(1H-индол-3-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



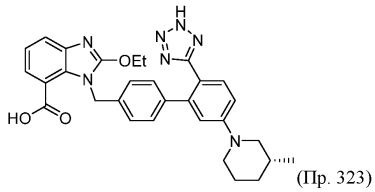
(Пр. 322)

Соединение согласно примеру 322 синтезировали из промежуточного соединения 313a и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола с использованием последовательности, описанной для примера 321, с получением указанного в заголовке соединения (пример 322, 130 мг, 0,247 ммоль, 73,2% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=572,2.

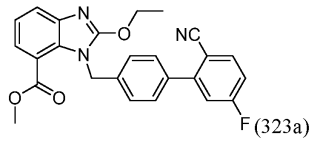
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,57 (br s, 1H), 8,00-7,79 (m, 3H), 7,75-7,61 (m, 3H), 7,55 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (br d, J=8,1 Гц, 2H), 7,25-7,11 (m, 3H), 7,08 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,66-4,56 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,41 (t, J=7,0 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,722 мин.

Пример 323: метил-(R)-1-((2'-циано-5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат


(Пр. 323)

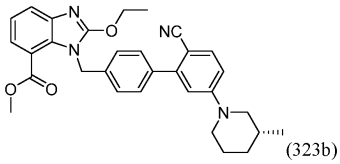
Промежуточное соединение 323a: метил-1-((2'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат


(323a)

К раствору I-005 (600 мг, 1,375 ммоль) и 2-бром-4-фторбензонитрила (330 мг, 1,650 ммоль) в 4:1 толуоле/EtOH (12 мл) добавляли K_3PO_4 (2 М, вод.) (2,063 мл, 4,13 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (101 мг, 0,138 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Дополнительное количество $PdCl_2$(dppf) (101 мг, 0,138 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую затем упаривали и обратно наполняли N_2 (3×) и перемешивали в течение еще 45 мин при микроволновом облучении при 120°C. Реакционную смесь затем концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (80 г колонка 0-100% EtOAc/Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 323a, 400 мг, 0,931 ммоль, 67,7% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 430,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,59 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,23-7,09 (m, 5H), 5,73 (s, 2H), 4,73-4,67 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,51 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 323b: метил-(R)-1-((2'-циано-5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат


(323b)

Промежуточное соединение 323a (190 мг, 0,442 ммоль) растворяли в DMSO (1475 мкл). Карбонат калия (306 мг, 2,212 ммоль) добавляли с последующим добавлением (R)-3-метилпиперидин, HCl (132 мг, 0,973 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C за взрывозащитным экраном в течение в общей сложности 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и H_2O. Водную фазу экстрагировали (3×) EtOAc и объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 323b, 140 мг, 0,275 ммоль, 62,2% выход).

LC-MS (методика A2): 1,11 мин, $[M+H]^+$=509,0.

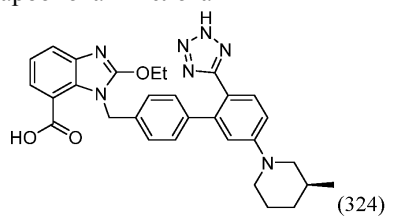
Пример 323: метил-(R)-1-((2'-циано-5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат.

Соединение согласно примеру 323 синтезировали из промежуточного соединения 323b с использованием той же методики, что и описанная для примера 309 с получением указанного в заголовке соединения (пример 323, 3,6 мг, 6,70 мкмоль, 7,74% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=538,2.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,07-6,95 (m, 3H), 6,90 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 6,85-6,66 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,59 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,73 (br s, 2H), 2,68 (br s, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,80-1,53 (m, 5H), 1,41 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,90 (d, J=6,7 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,559 мин.

Пример 324: (S)-2-этокси-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота

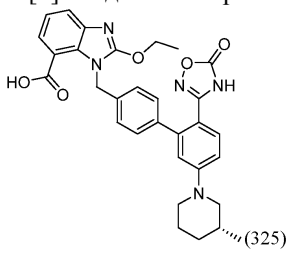

(324)

Соединение согласно примеру 324 синтезировали из I-005 и (S)-3-метилпиперидина, HCl в соответствии с той же последовательностью, что и описанная для примера 323. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=538,0.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,93 (br d, J=8,1 Гц, 2H), 6,87-6,76 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,59 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,80-3,66 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 2,48-2,34 (m, 1H), 1,76 (br d, J=12,7 Гц, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,55 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 1,40 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,17-1,01 (m, 1H), 0,91 (d, J=6,6 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,561 мин.

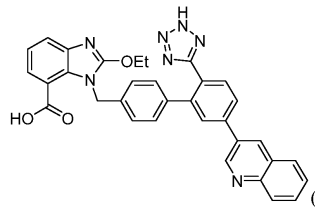
Пример 325: (R)-2-этокси-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота


(325)

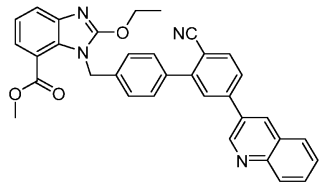
Соединение согласно примеру 325 синтезировали из промежуточного соединения 323b в соответствии с той же методикой, что и использованная для синтеза соединения согласно примеру 299 с получением указанного в заголовке соединения (пример 325, 3,4 мг, 6,14 мкмоль, 2,403% выход).

LC-MS (методика A4): 1,745 мин, $[M+H]^+$=554,3.

Пример 326: 2-этокси-1-((5'-(хинолин-3-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота


(Пр. 326)

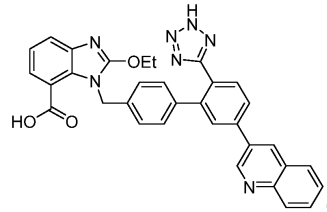
Промежуточное соединение 326a: метил-1-((2'-циано-5'-(хинолин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат


(326a)

В сосуд высокого давления, содержащий промежуточное соединение 300a (75 мг, 0,168 ммоль) и предкатализатор второго поколения xphos (33,1 мг, 0,042 ммоль), добавляли диоксан (2000 мкл) с последующим добавлением 2 M K_3PO_4 (2 M вод.) (168 мкл, 0,336 ммоль). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×) перед герметичным закупориванием и нагревали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 326a, 50 мг, 0,093 ммоль, 55,2% выход).

LC-MS (методика A2): 0,91 мин, $[M+H]^+$=539,0.

Пример 326: 2-этокси-1-((5'-(хинолин-3-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота

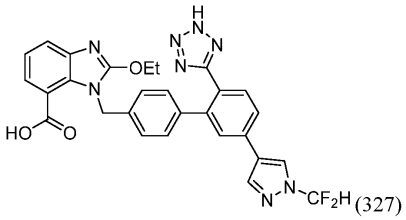

(326)

Соединение согласно примеру 326 синтезировали из промежуточного соединения 326a в соответствии с той же методикой, что и использованная для синтеза соединения согласно примеру 309, с получением указанного в заголовке соединения (пример 326, 18 мг, 0,032 ммоль, 34,2% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=568,0.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,91-8,77 (m, 1H), 8,13-8,04 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,11 (m, 3H), 6,99 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,60 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,01 (s, 1H), 1,41 (t, J=7,2 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,324 мин.

Пример 327: 1-((5'-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



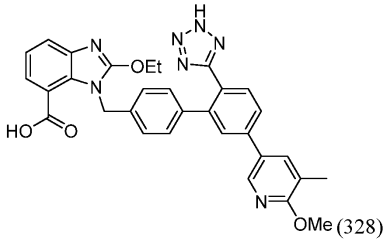
(327)

Соединение согласно примеру 327 синтезировали из промежуточного соединения 300a и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола в соответствии с той же последовательностью, что и описанная для примера 326, с получением указанного в заголовке соединения (пример 327, 20 мг, 0,036 ммоль, 35,1% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=557,3.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,52 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,92 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,58 (q, J=6,7 Гц, 2H), 1,42 (t, J=7,0 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,490 мин.

Пример 328: 2-этокси-1-((5'-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



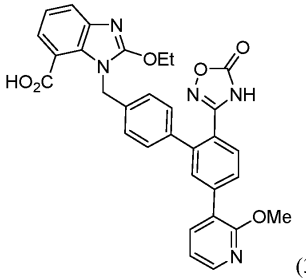
(328)

Соединение согласно примеру 328 синтезировали из промежуточного соединения 300a и (6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты в соответствии с той же последовательностью, что и описанная для пример 326, с получением указанного в заголовке соединения (пример 328, 0,8 мг, 0,0014 ммоль, 1,6% выход). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=562,2.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51-8,37 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 6,96 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,59 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,0 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,814 мин.

Пример 329: 2-этокси-1-((5'-(2-метоксипиридин-3-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



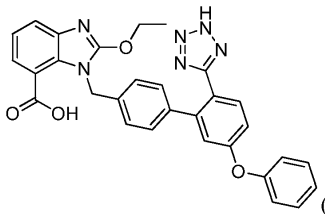
(329)

Соединение согласно примеру 329 синтезировали из промежуточного соединения 300a и 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с использованием последовательности, описанной для пример 321, с получением указанного в заголовке соединения (пример 329, 6,9 мг, 0,012 ммоль, 17,3%). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$=564,2.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,83 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,53 (s, 2H), 7,26 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,17 (br s, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,04 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,66 (br s, 2H), 4,62-4,50 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 1,37 (t, J=7,0 Гц, 3H).

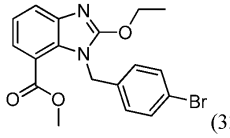
LC-MS время удерживания (методика A4): 1,730 мин.

Пример 330: 2-этокси-1-((5'-фенокси-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 330)

Промежуточное соединение 330a: метил-1-(4-бромбензил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



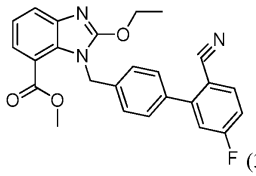
(330a)

В сосуд высокого давления емкостью 50 мл, содержащий метил-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат (1,00 г, 4,54 ммоль), добавляли 2-пропанол (15 мл) и карбонат калия (1,25 г, 9,08 ммоль) и смесь перемешивали при 30 С в течение 5 мин. К этой смеси добавляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (1,19 г, 4,77 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (0,084 г, 0,23 ммоль) и температуру реакционной смеси повышали до 45°С. Через 60 мин добавляли еще 15 мл 2-пропанола и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение еще 90 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и H_2O (50 мл), слои разделяли и органическую фазу промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (безводный сульфат натрия), фильтровали и выпаривали. Остаток в сухом виде загружали на силикагель (15 г) и очищали на 40-граммовой колонке (ISCO/0-60% EtOAc-гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (1,50 г, 3,86 ммоль, 85% выход).

LC-MS (методика H): 1,38 мин, $[M+H]^+$=389,0;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,73 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (m, J=8,6 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,65 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,47 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 330b: метил-1-((2'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



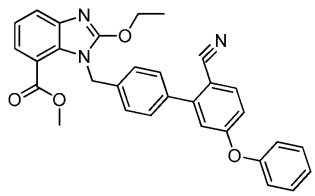
(330b)

В сосуд высокого давления емкостью 20 мл, содержащий промежуточное соединение 330a (0,750 г, 1,93 ммоль) и 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (0,952 г, 3,85 ммоль), добавляли этанол/толуол (10 мл, 1:9) и 2M водный Na_2CO_3 (2,89 мл, 5,78 ммоль). Смесь барботировали потоком Ar в течение 10 мин и затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,223 г, 0,193 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 110°С в течение 3 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и затем ее промывали (H_2O, насыщенным солевым раствором), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток в сухом виде загружали на силикагель и очищали методом флэш-хроматографии на 25-граммовой колонке (ISCO/0-30% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (0,800 г, 1,86 ммоль, 97% выход).

LC-MS (методика H): 1,36 мин, $[M+H]^+$=430,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,03 (dd, J=8,6, 5,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (m, J=8,2 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,62 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 330c: метил-1-((2'-циано-5'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



(330c)

К раствору промежуточного соединения 330b (0,050 г, 0,116 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли фенол (0,022 г, 0,233 ммоль) и карбонат цезия (0,114 г, 0,349 ммоль) и смесь перемешивали при 100°С в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. добавляли диметилсульфоксид (3,5 мл) и муравьиную кислоту (0,044 мл,

1,16 ммоль) и смесь фильтровали. Указанное в заголовке соединение выделяли методом обращенно-фазовой HPLC (методика F, с использованием муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением белого твердого вещества (0,043 г, 0,085 ммоль, 73% выход).

LC-MS (методика H): 1,47 мин, $[M+H]^+$=504,1; HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{26}N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z 504,1918; обнаружено: 504,1909.

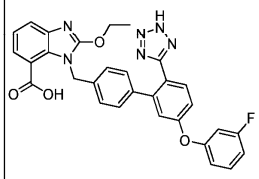
Пример 330: 2-этокси-1-((5'-фенокси-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

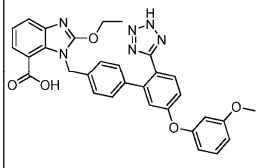
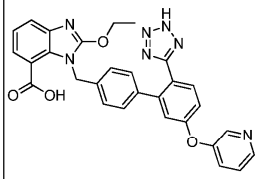
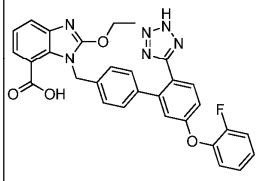
К смеси промежуточного соединения 330c (0,033 г, 0,066 ммоль) в о-ксилоле (3 мл) добавляли азидотрибутилстаннан (0,054 мл, 0,197 ммоль), реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 140°C в течение 6 суток. Летучие вещества затем удаляли в условиях пониженного давления и этанол (3 мл) добавляли с последующим добавлением 2 M водного LiOH (0,492 мл, 0,963 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч и затем летучие вещества выпаривали и EtOAc (3 мл) добавляли с получением двухфазной смеси, которую центрифугировали приблизительно при 1000g. Супернатант удаляли и белый остаток растворяли в H_2O (3 мл) и AcOH (0,075 мл, 1,31 ммоль) добавляли. Полученную суспензию центрифугировали приблизительно при 1000g и затем супернатант удаляли и твердый остаток переносили в DMSO (3 мл) и раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC (методика F, с использованием муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,025 г, 0,047 ммоль, 71% выход).

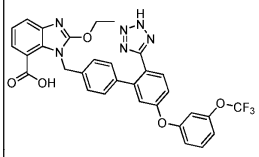
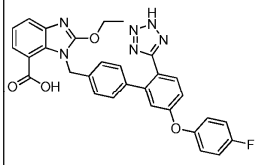
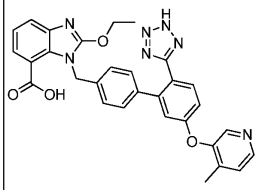
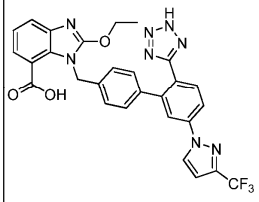
LC-MS (методика H): 1,44 мин, $[M+H]^+$=533,1; HRMS (ESI): рассч. для $C_{30}H_{25}N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z 533,1932; обнаружено: 533,1931;

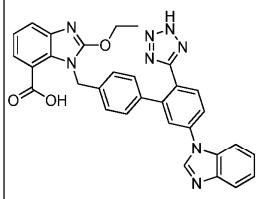
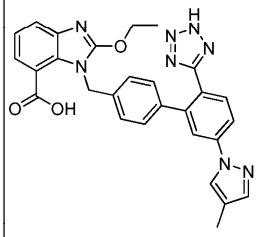
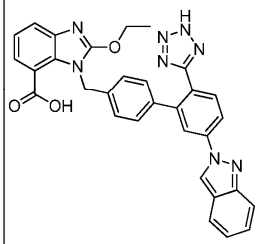
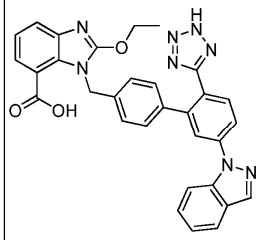
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 13,25 (br s, 2H), 7,64 (dd, J=7,6, 6,1 Гц, 2H), 7,52 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,06-7,26 (m, 5H), 7,03 (br s, 1H), 6,99 (m, J=7,8 Гц, 2H), 6,91 (m, J=8,2 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,56 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,36 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 330b и подходящих фенолов, гидроксипиридинов или азолов в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 330 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS и время удерживания определяли для каждого соединения, определенного в соответствии с методикой A1, методикой A2 или методикой H.

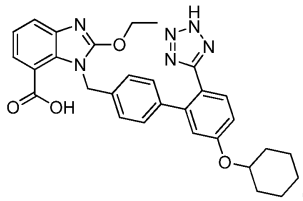
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
331		550,54	551,1; 1,53 мин (методика H)	13,13 (br s, 2H), 7,65 (dd, *J*=7,8, 5,5 Гц, 2 H), 7,52 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 6,94 - 7,09 (m, 5 H), 6,91 (d, *J*=8,2 Гц, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 4,56 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 1,36 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).

332		562,58	563,1; 1,37 мин (методика H)	13,10 (br s, 2 H), 7,59 - 7,68 (m, 2 H), 7,52 (d, *J*=6,7 Гц, 1 H), 7,33 (t, *J*=8,2 Гц, 1 H), 7,16 (t, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,11 (dd, *J*=8,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,04 (d, *J*=2,3 Гц, 1 H), 6,99 (m, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,91 (m, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,79 (dd, *J*=8,2, 2,0 Гц, 1 H), 6,72 (t, *J*=2,2 Гц, 1 H), 6,69 (dd, *J*=8,2, 2,0 Гц, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 4,56 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 1,36 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).
333		533,54	534,1; 1,26 мин (методика H)	13,16 (br s, 2 H), 8,49 (br s, 1 H), 8,43 (d, *J*=3,5 Гц, 1 H), 7,56 - 7,71 (m, 3 H), 7,42 - 7,56 (m, 2 H), 7,05 - 7,23 (m, 3 H), 6,85 - 7,05 (m, 4 H),5,61 (br s, 2 H), 4,56 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 1,36 (t, *J*=6,8 Гц, 3 H).
334		550,54	551,1; 1,34 мин (методика H)	13,12 (s, 2 H), 7,59 - 7,68 (m, 2 H), 7,52 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 1 H), 7,22 - 7,38 (m, 3 H), 7,16 (t, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 2 H), 6,99 (m, *J*=7,8 Гц, 2 H), 6,91 (m, *J*=8,2 Гц, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 4,56 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 1,36 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).

335		616,55	617,1, 1,42 мин (методика H)	13,12 (br s, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 7,09 - 7,24 (m, 6 H), 7,00 (m, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,91 (m, *J*=8,2 Гц, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 4,56 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 1,36 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).
336		550,54	551,1; 1,36 мин (методика H)	13,14 (br s, 2 H), 7,64 (t, *J*=8,8 Гц, 2 H), 7,52 (d, *J*=7,4 Гц, 1 H), 7,12 - 7,32 (m, 5 H), 7,08 (dd, *J*=8,6, 2,7 Гц, 1 H), 6,94 - 7,04 (m, 3 H), 6,84 - 6,94 (m, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 4,56 (q, *J*=6,8 Гц, 2 H), 1,36 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).
337		547,56	548,1; 1,27 мин (методика H)	13,14 (br s, 2 H), 8,28 - 8,41 (m, 2 H), 7,62 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,52 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,42 (d, *J*=4,7 Гц, 1 H), 7,16 (t, *J*=7,8 Гц, 1 H), 6,95 - 7,04 (m, 4 H), 6,85 - 6,95 (m, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 4,56 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,36 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).
338		574,51	575,1; 1,34 мин (методика H)	13,11 (br s, 2 H) 8,93 (br s, 1 H), 8,08 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1 H), 7,94 - 8,01 (m, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,54 (d, *J*=7,4 Гц, 1 H), 7,17 (t, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 3 H), 6,97 (d, *J*=7,8 Гц, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 4,58 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 1,39 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).

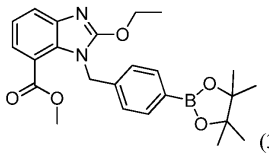
339		556,57	557,2; 1,29 мин (методика H)	13,15 (br s, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 7,84 - 7,94 (m, 2 H), 7,71 - 7,83 (m, 3 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,54 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 2 H), 7,08 - 7,21 (m, 3 H), 6,97 (d, *J*=7,8 Гц, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 4,58 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 1,38 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).
340		520,54	521,2; 1,26 мин (методика H)	13,16 (br s, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 7,97 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1 H), 7,86 (d, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,74 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,54 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,18 (t, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,08 (m, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,95 (m, *J*=8,2 Гц, 2 H), 5,64 (s, 2 H), 4,58 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,39 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).
341		556,57	557,1; 1,31 мин (методика H)	13,08 (br s, 2 H), 9,31 (s, 1 H), 8,28 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 8,12 - 8,24 (m, 1 H), 7,87 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 7,60 - 7,80 (m, 3 H), 7,54 (d, *J*=7,0 Гц, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 1 H), 7,06 - 7,23 (m, 4 H), 6,97 (d, *J*=8,2 Гц, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 4,59 (q, *J*=6,8 Гц, 2 H), 1,40 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).
342		556,57	557,1; 1,32 мин (методика H)	13,17 (br s, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,00 (dt, *J*=8,3, 2,3 Гц, 2 H), 7,93 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 2 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,31 (t, *J*=7,4 Гц, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 3 H), 6,97 (d, *J*=7,8 Гц, 2 H), 5,64 (s, 2 H), 4,58 (q, *J*=7,0 Гц, 2 H), 1,38 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H).

Пример 343: 1-((5'-(циклогексилокси)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 343)

Промежуточное соединение 343a: метил-2-этокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



(343a)

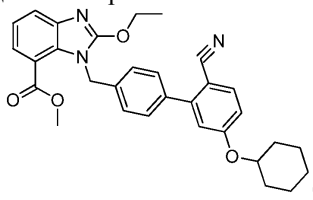
Указанное в заголовке соединение получали путем реакции метил-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (1,00 г, 4,54 ммоль) с 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (1,44 г, 4,77 ммоль) схожим образом с описанным для синтеза промежуточного соединения 330a и полу-

чали в виде желтого твердого вещества (1,44 г, 3,31 ммоль, 72% выход).

LC-MS (методика H): 1,42 мин, $[M+H]^+$=437,2;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,73 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,67 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,53 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,96 (m, J=8,2 Гц, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,65 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (s, 12 H).

Промежуточное соединение 343b: метил-1-((2'-циано-5'-(циклогексилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



(343b)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции метил-2-этокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (промежуточное соединение 343a, 0,100 г, 0,229 ммоль) с 2-бром-4-(циклогексилокси)бензонитрилом (промежуточное соединение 209a, 0,128 г, 0,458 ммоль) схожим образом с описанным для синтеза промежуточного соединения 330b и получали в виде беловатого твердого вещества (0,100 мг, 0,196 ммоль, 86% выход).

LC-MS (методика H): 1,58 мин, $[M+H]^+$=510,1;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,80 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,03-7,12 (m, 3H), 7,02 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,62 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,55 (dt, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,86-1,97 (m, 2H), 1,68 (dd, J=9,2, 3,3 Гц, 2H), 1,41 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,31-1,59 (m, 4H), 1,14-1,30 (m, 2H).

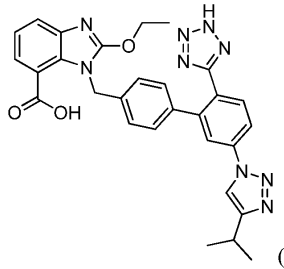
Пример 343: 1-((5'-(циклогексилокси)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 343b (0,050 г, 0,098 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 330, и получали в виде белого твердого вещества (0,020 г, 0,037 ммоль, 37% выход).

LC-MS (методика H): 1,36 мин, $[M+H]^+$=539,2;

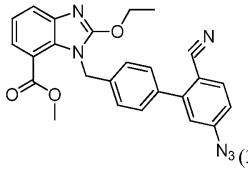
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 13,16 (br s, 1H), 7,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 7,17 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 6,88-6,98 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 4,57 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,46-4,54 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 2H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,32-1,55 (m, 4H), 1,38 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,21-1,31 (m, 2H).

Пример 344: 2-этокси-1-((5'-(4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



(Пр. 344)

Промежуточное соединение 344a: метил-1-((5'-азидо-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



(344a)

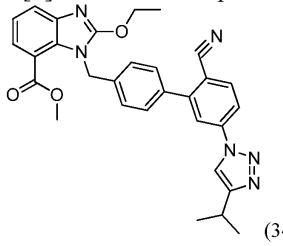
Указанное в заголовке соединение получали путем реакции метил-1-((2'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (промежуточное соединение 330b, 0,100 г, 0,233 ммоль) с азидом натрия (0,030 г, 0,466 ммоль) в соответствии с условиями, схожими с таковыми, описанными для синтеза промежуточного соединения 330c, с получением белого твердого вещества (0,048 г, 0,11 ммоль, 45% выход).

LC-MS (методика H): 1,36 мин, $[M+H]^+$=539,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,94 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,52 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,47 (dd, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (m, J=8,2 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,62 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 344b: метил-1-((2'-циано-5'-(4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-[1,1'-

бифенил]-4-ил)метил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



(344b)

К смеси промежуточного соединения 344a (0,044 г, 0,097 ммоль) в 2-метилпропан-2-оле (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли 3-метилбут-1-ин (0,076 мл, 0,97 ммоль), пентагидрат сульфата меди(II) (0,005 г, 0,019 ммоль) и (R)-5-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-4-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олят натрия (0,004 г, 0,019 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем при 65°C в течение 24 ч. К полученной смеси добавляли другую порцию пентагидрата сульфата меди(II) (0,005 г, 0,019 ммоль) и (R)-5-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-4-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олята натрия (0,004 г, 0,019 ммоль) и нагревание продолжали при 65°C в течение еще 24 ч. К охлажденной смеси добавляли H_2O (3 мл), насыщенный солевой раствор (2 мл) и трет-бутилметиловый эфир (10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу повторно экстрагировали добавлением трет-бутилметилового эфира (5 мл). Объединенный органический экстракт выпаривали и остаток переносили в DMSO (3 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC (методика F, с использованием муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,035 г, 0,067 ммоль, 69% выход).

LC-MS (методика H): 1,37 мин, $[M+H]^+$=521,2;

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,83 (s, 1H), 8,11-8,20 (m, 2H), 8,09 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,48 (dd, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,13 (m, J=8,2 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,63 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (dt, J=13,9, 6,7 Гц, 1H), 1,42 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (d, J=7,0 Гц, 6 H).

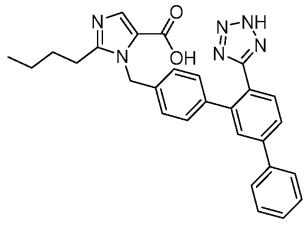
Пример 344: 2-этокси-1-((5'-(4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

Реакция Промежуточного соединения 344b (0,035 г, 0,061 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 330, позволяла получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,015 г, 0,027 ммоль, 44% выход).

LC-MS (методика H): 1,27 мин, $[M+H]^+$=550,2;

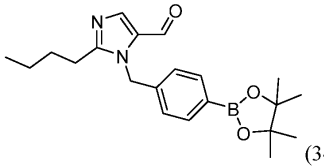
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,78 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,85 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (m, J=7,8 Гц, 2H), 6,96 (m, J=7,4 Гц, 2H), 5,65 (br s, 2H), 4,58 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,05 (tt, J=13,8, 6,7 Гц, 1H), 1,39 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (d, J=7,0 Гц, 6H).

Пример 345: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота, соль TFA



(Пр. 345)

Промежуточное соединение 345a: 2-бутил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбальдегид



(345a)

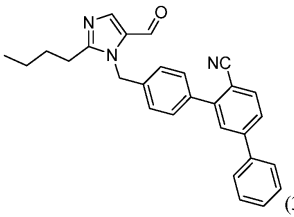
2-Бутил-4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбальдегид (035a 2 г, 4,97 ммоль) растворяли в MeOH (100 мл). KOAc (0,585 г, 5,96 ммоль) добавляли с последующим добавлением Degussa Pd-C (0,264 г, 0,248 ммоль). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли 1 атм водорода и перемешивали при к.т. в течение 1 ч 45 мин. Реакционную смесь затем упаривали и обратно наполняли N_2 и фильтровали через слой целита, который промывали MeOH. MeOH концентрировали в вакууме. Остаток затем суспендировали в EtOAc и экстрагировали добавлением H_2O 2x, насыщенным солевым раствором 1x, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с

получением указанного в заголовке соединения (345a, 3,8 г, 9,60 ммоль, 97% выход).

LC-MS (методика A2): 0,84 мин, $[M+H]^+$=369,15;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,79-9,76 (m, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,62 (s, 2H), 5,60-5,59 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 12H), 0,94-0,85 (m, 3H).

Промежуточное соединение 345b: 4"-((2-бутил-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил

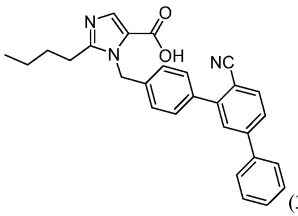


(345b)

2-Бутил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбальдегид (345a, 1200 мг, 3,26 ммоль), 3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (766 мг, 3,58 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения XPHOS (128 мг, 0,163 ммоль) растворяли в диоксане (16 мл) с последующим добавлением 2 М K_3PO_4 (2 М вод.) (3,3 мл, 6,52 ммоль). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×) и затем нагревали при 85°C в течение 15 ч. Реакционную смесь затем концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (345b, 0,8 г, 1,907 ммоль, 52,3% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 420,1 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,72 (s, 1H), 7,85 (t, J=4,0 Гц, 2H), 7,74-7,57 (m, 6H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,19 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,68 (s, 2H), 2,80-2,70 (m, 2H), 1,77 (t, J=7,7 Гц, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 345c: 2-бутил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(345c)

4"-((2-Бутил-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил (345b, 1,5 г, 3,58 ммоль) и 2М 2-метилбут-2-ен в THF (7,15 мл, 14,30 ммоль) растворяли в 1-бутаноле (20 мл). Добавляли воду (20 мл) с последующим добавлением однозамещенного фосфата натрия (1,287 г, 10,73 ммоль) и хлорита натрия (0,970 г, 10,73 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и гасили 10% вод. сульфитом натрия (31,5 г, 25,03 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 10 мин и затем экстрагировали добавлением EtOAc 3×. Объединенный органический слой затем промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-бутил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (345c, 1,17 г, 2,176 ммоль, 60,9% выход).

LC-MS (методика A2): 0,84 мин, $[M+H]^+$=436,10.

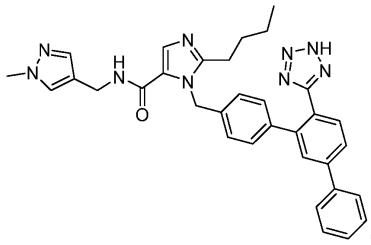
Пример 345: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота, соль TFA.

В небольшой сосуд, содержащий 2-бутил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (345c, 485 мг, 0,902 ммоль), добавляли оксид дибутилолова (225 мг, 0,902 ммоль) и толуол (20 мл) с последующим добавлением TMS-N_3 (0,599 мл, 4,51 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли гексанами и добавляли целит. Смесь фильтровали и промывали гексанами. Целит затем очищали с использованием обращенно-фазовой ISCO (0-100% B. A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0,1) с получением указанного в заголовке соединения (пример 345, 834 мг, 1,196 ммоль, 66,3% выход).

LC-MS (методика A4): 1,599 мин, $[M+H]^+$=479,0;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,69 (q, J=7,9 Гц, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,48 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,16 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,89 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,59 (s, 2H), 2,58 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,54 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,36-1,18 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 346: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоксамид



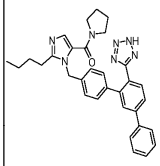
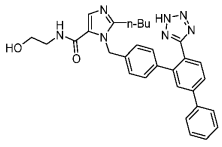
(Пр. 346)

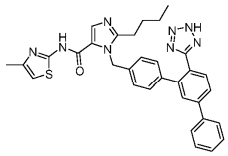
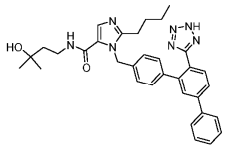
(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)метанамин (116 мг, 1,041 ммоль), 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (пример 345, 200 мг, 0,347 ммоль) и основание Хюнига (224 мг, 1,734 ммоль) растворяли в DMF (5 мл). Добавляли HATU (264 мг, 0,694 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и очищали методом препаративной HPLC (XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 13-53% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин;) с получением указанного в заголовке соединения (пример 346, 128,1 мг, 0,217 ммоль, 62,7% выход).

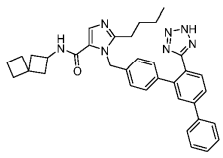
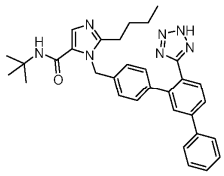
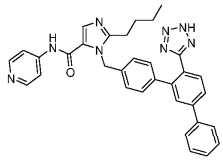
LC-MS (методика A4): 1,542 мин, $[M+H]^+$=572,4;

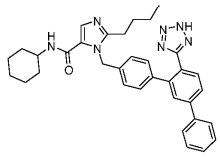
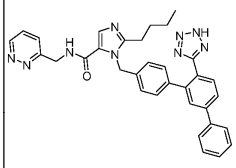
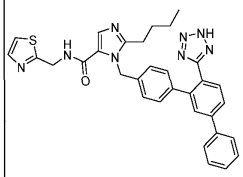
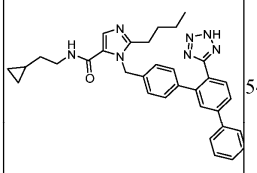
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (br t, J=5,7 Гц, 1H), 7,82-7,69 (m, 4H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, J=8,1 Гц, 2H), 7,02-6,87 (m, J=8,1 Гц, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,22 (d, J=5,8 Гц, 2H), 2,59-2,53 (m, 5H), 1,56 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,34-1,23 (m, 2H), 0,84 (t, J=7,4 Гц, 3H).

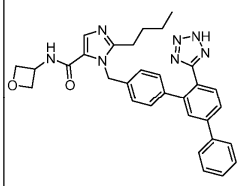
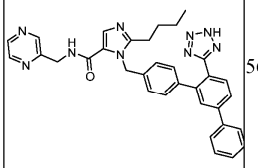
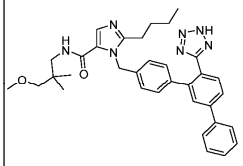
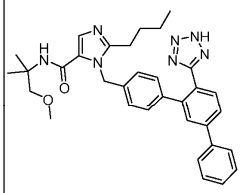
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из соединения согласно примеру 345, как описано выше для примера 346.

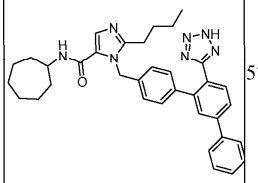
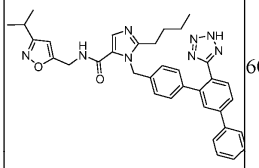
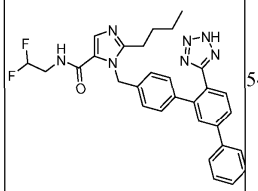
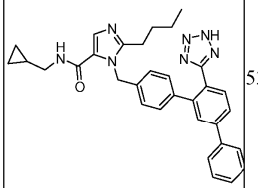
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр. удерж. (мин) (Методика A4)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-*d*$_6$) δ м.д.
347		531,664	532,1; 1,71	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-*d*$_6$) δ 8,60 (s, 1H), 8,33 (br d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,93 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,27 - 7,11 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,04 - 6,94 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,33 - 1,15 (m, 2H), 0,81 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).
348		521,625	522,5; 1,424	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-*d*$_6$) δ 8,25 (br. s., 1H), 7,82 - 7,72 (m, 3H), 7,67 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,40 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,44 (t, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,23 (q, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,53 (br. s., 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,29 - 1,15 (m, 2H), 0,79 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

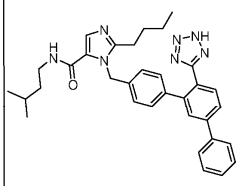
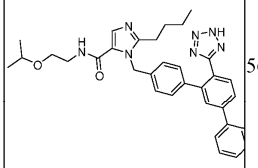
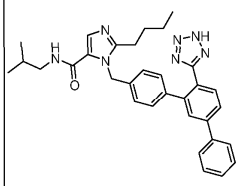
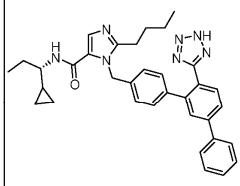
349		574,71	575,5; 1,690	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08 (br s, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 3H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,49 (br t, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,15 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,97 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,68 (br s, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,51 (br d, *J*=6,5 Гц, 2H), 1,25 (br d, *J*=6,9 Гц, 2H), 0,80 (br t, *J*=6,9 Гц, 3H).
350		563,706	564,5; 1,440	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (br s, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 3H), 7,72 (br d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,13 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,95 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,62 (br s, 2H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 2,57 - 2,55 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,48 (br s, 2H), 1,23 (br d, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,09 (s, 6H), 0,85 - 0,74 (m, 3H).

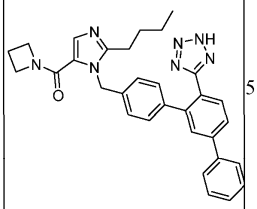
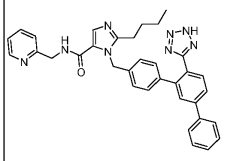
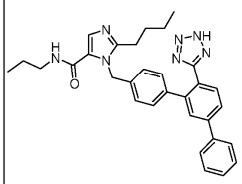
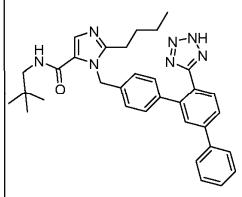
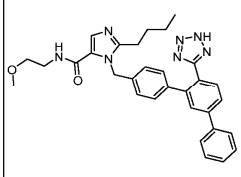
351		571,729	572,5; 1,901	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,36 (m, 1H), 7,84 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 4H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,19 - 7,03 (m, J=8,0 Гц, 2H), 6,99 - 6,88 (m, J=8,0 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,23 - 4,05 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 6H), 1,75 (q, J=7,7 Гц, 2H), 1,45 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,28 - 1,13 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,3 Гц, 3H).
352		533,68	534,6; 1,675	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 - 7,75 (m, 3H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,63 (br s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, J=7,8 Гц, 2H), 7,05 - 6,94 (m, J=7,9 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 1,46 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,22 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 0,78 (br t, J=7,3 Гц, 3H).
353		554,658	555; 1,496	[NEED NMR]

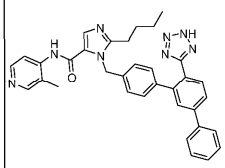
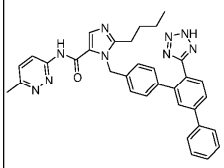
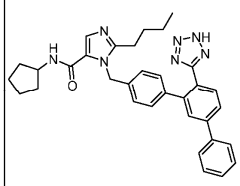
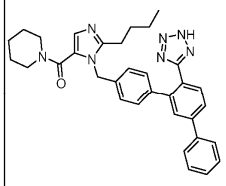
354		559,718	560; 1,520	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 - 8,30 (m, 1H), 7,84 (br d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 4H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,99 - 6,88 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,32 - 4,06 (m, *J*=7,9 Гц, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,24 (br s, 2H), 2,04 - 1,89 (m, 4H), 1,85 (br d, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,75 (br d, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,45 (br d, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,20 (br d, *J*=7,4 Гц, 2H), 0,77 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
355		569,673	570,1; 1,571	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (br d, *J*=4,6 Гц, 2H), 7,94 - 7,74 (m, 3H), 7,71 (br d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,13 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,93 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,66 (br d, *J*=5,7 Гц, 2H), 2,56 (br s, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 0,80 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H).
356		574,71	575,2; 1,676	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,23 (br s, 1H), 7,78 (br d, *J*=8,6 Гц, 3H), 7,74 - 7,63 (m, 4H), 7,57 (br s, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,21 - 7,06 (m, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,01 - 6,91 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,66 (br d, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 1,67 - 1,40 (m, 2H), 1,36 - 1,08 (m, *J*=7,2 Гц, 2H), 0,80 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).
357		545,29	546,1; 1,853	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (br s, 1H), 7,85 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,79 (br d, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,01 - 6,91 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,35 (q, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 2H), 0,80 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H), 0,65 (br s, 1H), 0,35 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 0,00 (br d, *J*=3,6 Гц, 2H).

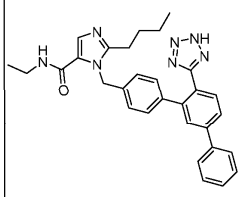
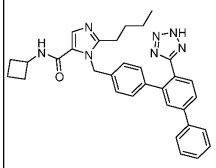
358		533,636	534; 1,622	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (br s, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 6H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,22 - 7,05 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,97 - 6,80 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,02 - 4,85 (m, 1H), 4,72 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 4,52 (t, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 2H), 1,32 - 1,18 (m, 2H), 0,81 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H).
359		569,7	570; 1,79	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,00 (br s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,89 - 7,71 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (br t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,14 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,97 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 5,62 (br s, 2H), 4,53 (br d, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 2H), 0,81 (br t, *J*=7,0 Гц, 3H).
360		577,733	578,6; 1,857	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (br s, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 3H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,11 (br d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,94 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 3H), 3,06 (br d, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 2H), 1,32 - 1,14 (m, 2H), 0,82 - 0,74 (m, 9H).
361		563,706	564,2; 1,823	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 - 7,75 (m, 3H), 7,70 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 4H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,13 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,99 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,61 - 3,40 (m, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 2H), 1,29 - 1,20 (m, 8H), 0,80 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).

362		573,745	574,0; 2,001	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (br s, 1H), 7,86 (br d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,80 (br d, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,21 - 7,08 (m, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,02 - 6,93 (m, *J*=7,7 Гц, 2H), 5,61 (br s, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 1,76 (br s, 2H), 1,61 (br s, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 9H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 1,24 (br d, *J*=7,2 Гц, 2H), 0,80 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).
363		600,727	601,0; 1,865	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,95 (br s, 1H), 7,86 (br d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,80 (br d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,22 - 7,05 (m, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,02 - 6,93 (m, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,22 (br s, 1H), 5,63 (br s, 2H), 4,47 (br d, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,01 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 1,60 - 1,41 (m, 2H), 1,31 - 1,18 (m, 2H), 1,14 (br d, *J*=6,8 Гц, 6H), 0,80 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).
364		541,607	542,5; 1,713	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66 (br s, 1H), 7,94 - 7,75 (m, 3H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,49 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,20 - 7,07 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,99 - 6,90 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,26 - 5,80 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,30 - 1,18 (m, 2H), 0,80 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).
365		531,664	532,5; 1,777	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (br s, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,04 - 6,91 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,85 - 6,75 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,89 (br t, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,42 - 2,37 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,78 (br d, *J*=6,8 Гц, 1H), 0,64 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H), 0,28 - 0,17 (m, 2H), 0,00 (br d, *J*=4,5 Гц, 2H).

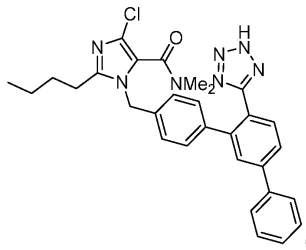
366		547,707	548,2; 1,925	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (br s, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 3H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,00 - 6,92 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,18 (q, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 3H), 1,34 (q, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,3 Гц, 1H), 0,90 - 0,77 (m, 9H).
367		563,706	564,2; 1,925	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (br d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,70 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,12 (br d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,93 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,61 (br s, 2H), 3,60 - 3,46 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,57 - 2,55 (m, 2H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,29 - 1,14 (m, 2H), 1,08 - 0,97 (m, 6H), 0,79 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).
368		533,68	534,5; 1,826	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (br s, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,04 - 6,91 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,85 - 6,75 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,89 (br t, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,89 - 0,70 (m, 2H), 0,64 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H), 0,23 (br d, *J*=7,4 Гц, 2H), 0,00 (br d, *J*=4,5 Гц, 2H).
369		559,718	560,5; 1,923	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,97 (br d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,71 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,05 - 6,94 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,90 - 6,82 (m, *J*=8,1 Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,51 - 2,45 (m, 2H), 1,51 - 1,31 (m, 4H), 1,19 - 1,02 (m, 2H), 0,78 - 0,63 (m, 7H), 0,36 - 0,23 (m, 1H), 0,15 (br dd, *J*=8,0, 4,0 Гц, 1H), 0,09 - -0,05 (m, 2H).

370		517,637	518,5; 1,535	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 (br s, 4H), 7,59 (br s, 1H), 7,48 (br t, J=7,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 7,12 (br s, 2H), 6,87 (br s, 2H), 5,67 - 5,50 (m, 2H), 4,38 - 4,16 (m, 2H), 4,10 - 3,92 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 1,61 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,17 (m, 2H), 0,86 - 0,73 (m, 3H).
371		568,685	569,5; 1,377	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,95 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 7H), 7,49 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,14 (br d, J=7,7 Гц, 2H), 6,94 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,62 (br s, 2H), 4,47 (br d, J=5,8 Гц, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,26 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 3H).
372		519,653	520,5; 1,656	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (br s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 3H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, J=7,8 Гц, 2H), 6,95 - 6,88 (m, J=7,9 Гц, 2H), 5,60 (br s, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,56 - 1,40 (m, 4H), 1,31 - 1,17 (m, 2H), 0,87 - 0,75 (m, 6H).
373		547,707	548,6; 1,806	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (br s, 1H), 7,75 (br d, J=7,8 Гц, 3H), 7,68 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,12 (br d, J=7,7 Гц, 2H), 6,92 (br d, J=7,8 Гц, 2H), 5,58 (br s, 2H), 2,99 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 12H).
374		535,652	536,3; 1,703	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (br s, 1H), 7,93 - 7,74 (m, 3H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,19 - 7,05 (m, J=7,9 Гц, 2H), 6,99 - 6,90 (m, J=8,0 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,43 - 3,24 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,56 - 1,43 (m, 2H), 1,30 - 1,14 (m, 2H), 0,78 (t, J=7,3 Гц, 3H)

375		568,685	569,5; 1,519	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (br s, 1H), 8,60 (br d, *J*=5,7 Гц, 1H), 8,27 (br d, *J*=6,3 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 7,51 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,22 - 7,14 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,13 - 7,04 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,68 (s, 2H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 3H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 1,32 - 1,14 (m, 2H), 0,82 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H).
376		569,673	570,5; 1,644	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,87 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 5H), 7,60 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,51 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 7,45 (br t, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 2,84 - 2,66 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,36 - 1,15 (m, 2H), 0,82 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).
377		545,691	546,4; 1,860	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (br d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 3H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,00 - 6,94 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,11 (br d, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,55 (s, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,39 (m, 6H), 1,31 - 1,15 (m, 2H), 0,79 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
378		545,691	546,1; 1,643	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 - 7,63 (m, 5H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (br t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,15 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (br d, *J*=8,1 Гц, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,57 - 3,36 (m, 3H), 2,66 (br t, *J*=7,7 Гц, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,49 (br s, 2H), 1,38 - 1,16 (m, 6H), 0,85 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

379		505,626	506,1; 1,587	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (br s, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 3H), 7,70 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,19 - 7,08 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,98 - 6,90 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,65 (br s, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,06 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 0,79 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
380		531,664	532,2; 1,701	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45 (br d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,98 - 6,89 (m, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,31 (br d, *J*=8,1 Гц, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,99 (br t, *J*=9,7 Гц, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,30 - 1,15 (m, 2H), 0,79 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

Пример 381: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-N,N-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид

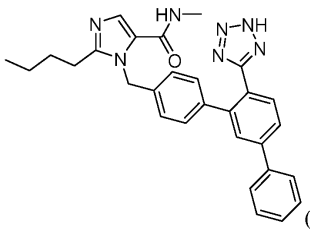


(Пр. 381)

Соединение согласно примеру 381 синтезировали из соединения согласно примеру 384 и диметиламин в соответствии с методикой, схожей с таковой, использованной для синтеза соединения согласно примеру 346, однако, T3P использовали вместо HATU в качестве конденсирующего агента. LC-MS (методика A4): 1,976 мин, $[M+H]^+$=540,2;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87-7,69 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,18 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,97 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,15 (br. s., 2H), 2,81 (s, 3H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,65 (br. s., 3H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 382: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-N-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид



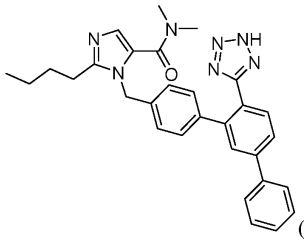
(Пр. 382)

Соединение согласно примеру 382 синтезировали из 2M метанамина в MeOH и соединения согласно примеру 345 с использованием той же методики, что и описанная для примера 381, с получением указанного в заголовке соединения (пример 382, 2,9 мг, 5,90 мкмоль, 7,43% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 492,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,41 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,91 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,63 (s, 2H), 2,70 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,53 (br. s., 2H), 1,59-1,46 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,536 мин.

Пример 383: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-N,N-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид



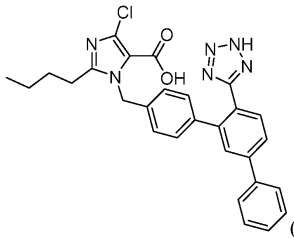
(Пр. 383)

Соединение согласно примеру 383 синтезировали из 2М диметиламина в MeOH и соединения согласно примеру 345 с использованием той же методики, что и описанная для примера 381, с получением указанного в заголовке соединения (пример 383, 6,2 мг, 0,012 ммоль, 15,44% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 506,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, J=7,3 Гц, 3H), 7,72 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,20 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,59 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 0,84 (t, J=7,3 Гц, 3H).

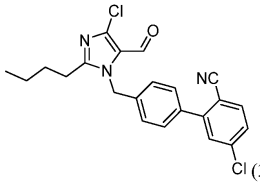
LC-MS время удерживания (методика A4): 1,541 мин.

Пример 384: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 384)

Промежуточное соединение 384a: 4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

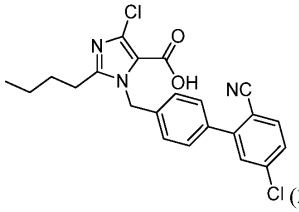


(384a)

В сосуд для микроволнового облучения, содержащий 2-бутил-4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбальдегид (035a, 1,4 г, 3,48 ммоль), 4-хлор-2-йодбензонитрил (1,007 г, 3,82 ммоль) и 2 М K_3PO_4 (2 М вод.) (3,48 мл, 6,95 ммоль), добавляли 4:1 толуол/этанол (11,59 мл) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (0,382 г, 0,521 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (384a, 1,1 г, 2,67 ммоль, 77% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 412,00 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,51 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,64 (s, 2H), 2,69 (d, J=8,0 Гц, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 384b: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота

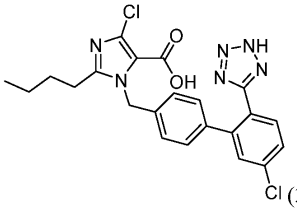


(384b)

4'-((2-Бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (384a, 4,37 г, 10,6 ммоль) растворяли в H_2O (20 мл)/1-бутаноле (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. 2 М 2-метилбут-2-ен в THF (15,90 мл, 31,8 ммоль) добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением однозамещенного фосфата натрия (2,54 г, 21,20 ммоль) и затем хлорита натрия (1,917 г, 21,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 4 суток. Реакционную смесь затем гасили 10% вод. сульфитом натрия (53,4 г, 42,4 ммоль) при 0°C и

затем оставляли перемешиваться в течение 30 мин при к.т. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и H_2O. Вод. фазу промывали (3×) EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (384b). Продукт переносили далее без дальнейшей очистки. LC-MS (методика A2): 0,96 мин, $[M+H]^+$=428,0.

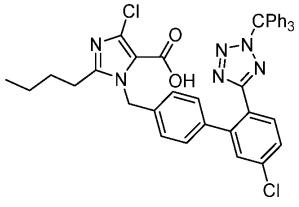
Промежуточное соединение 384c: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота


(384c)

В сосуд высокого давления емкостью 40 мл, содержащий 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (384b, 0,600g, 1,401 ммоль), добавляли оксид дибутилолова (0,349 г, 1,401 ммоль) и толуол (20,01 мл) с последующим добавлением TMS-N_3 (0,930 мл, 7,00 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C за взрывозащитным экраном в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли гексанами и твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (384c). Продукт переносили далее без дальнейшей очистки. LC-MS: MS (ESI) m/z: 471,0$(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 7,07 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 6,88 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,66 (br s, 2H), 2,89 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 1,56-1,39 (m, J=7,5, 7,5 Гц, 2H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,5 Гц, 3H).

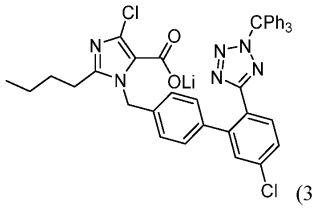
Промежуточное соединение 384d: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота


(384d)

2-Бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (384c, 2,46 г, 5,22 ммоль) растворяли в THF (52,2 мл). Добавляли TEA (2,182 мл, 15,66 ммоль) с последующим добавлением тритил-Cl (2,182 г, 7,83 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли 1M LiOH (15,66 мл, 15,66 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин при к.т. Реакционную смесь затем концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (384d, 1,88 г, 2,63 ммоль, 50,5% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 713,3 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98-7,84 (m, 1H), 7,56-7,31 (m, 10H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,93 (d, J=8,0 Гц, 6H), 6,80 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,55 (t, J=7,7 Гц, 2H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 0,96-0,81 (m, 3H).

Промежуточное соединение 384e: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоксилат лития


(384e)

2-Бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (384d, 1,88 г, 2,63 ммоль) растворяли в THF (15 мл). Добавляли 1M LiOH (2,90 мл, 2,90 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и азеотропно перегоняли с толуолом (3×) с получением указанного в заголовке соединения (384e). Продукт переносили далее без дальнейшей очистки. LC-MS (методика A2): 1,20 мин, $[M+H]^+$=713,2.

Пример 384: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

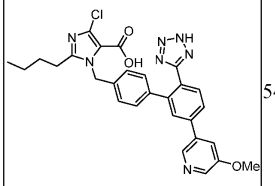
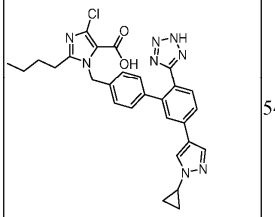
В сосуд высокого давления, содержащий 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-

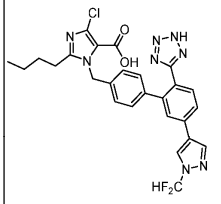
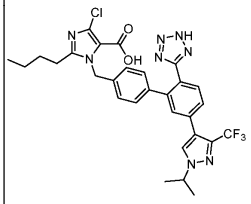
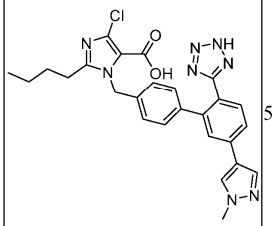
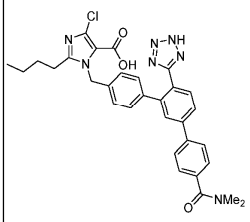
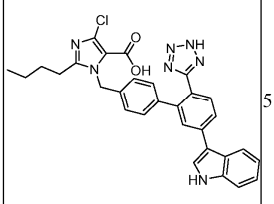
[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоксилат лития (384e, 71 мг, 0,099 ммоль), предкатализатор 2-го поколения XPHOS (15,53 мг, 0,020 ммоль) и фенилбороновую кислоту (48 мг, 0,40 ммоль), добавляли диоксан (1000 мкл) с последующим добавлением 2M K_3PO_4 (2M вод.) (99 мкл, 0,197 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток растворяли в DCM (4 мл). Добавляли TFA (7,60 мкл, 0,099 ммоль) с последующим добавлением триэтилсилана (15,76 мкл, 0,099 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (пример 384, 14,5 мг, 0,028 ммоль, 28,6% выход).

LC-MS (методика A4): 1,989 мин, $[M+H]^+$=513,2;

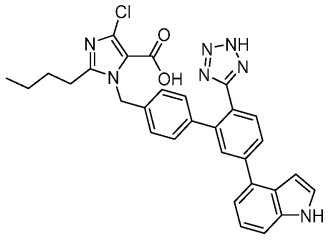
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,75 (d, J=5,8 Гц, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,99 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 2,59 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,53 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,36-1,19 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из промежуточного соединения 384e и подходящей бороновой кислоты или пинаколбороната, как описано выше для примера 384.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр. удерж. (Методика A4)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
385		543,18	544,1; 1,285 мин	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,33 (br d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,93 (br d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,27 - 7,11 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,04 - 6,94 (m, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,33 - 1,15 (m, 2H), 0,81 (br t, *J*=7,2 Гц, 3H).
386		542,19	543,5; 1,562 мин	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,10 (br d, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,91 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,58 (br s, 2H), 3,88 - 3,67 (m, 3H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,35 - 1,14 (m, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 2H), 0,80 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

387		552,61	553,4; 1,592 мин	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,59 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,11 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,90 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,59 (br s, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 1,60 - 1,42 (m, 2H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 0,80 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
388		612,198	613,2; 2,089 мин	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45 (br s, 1H), 7,72 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,60 (br d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,11 (br d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,97 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,71 - 4,53 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, *J*=6,6 Гц, 8H), 1,32 - 1,14 (m, 2H), 0,79 (br t, *J*=7,3 Гц, 3H).
389		516,179	517,3; 1,430 мин	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, J=7,9 Гц, 2H), 6,99 - 6,87 (m, J=7,9 Гц, 2H), 5,60 (br s, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,32 - 1,14 (m, 2H), 0,83 (br t, J=7,2 Гц, 3H).
390		583,210	584,1; 1,574 мин	. ^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,14 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,90 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,63 (br. s., 2H), 3,00 (br. s., 3H), 2,96 (br. s., 3H), 2,53 - 2,52 (m, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 0,80 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).
391		551,184	552,3; 1,7899 мин	^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (br s, 1H), 7,91 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,48 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 4H), 6,97 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,60 - 2,56 (m, 2H), 1,53 (br t, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,33 - 1,15 (m, 2H), 0,82 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

Пример 392: 1-((5'-(1H-индол-4-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота

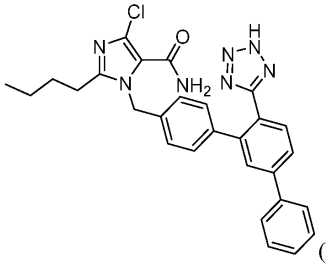


(Пр. 392)

Соединение согласно примеру 392 получали схожим образом с соединением согласно примеру 384, однако, использовали только 10 экв. TFA и MeOH использовали в качестве растворителя вместо DCM. LC-MS (методика A4): 1,757 мин, $[M+H]^+$=552,1;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (br s, 1H), 7,88 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 4H), 7,09-6,93 (m, 2H), 6,64 (br s, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, J=7,3 Гц, 2H), 0,80 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 393: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоксамид



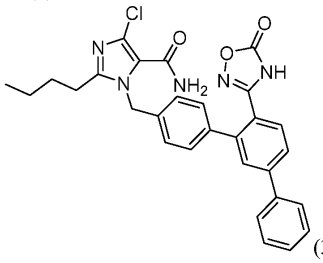
(Пр. 393)

1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту, соль TFA (пример 384, 16 мг, 0,026 ммоль) растворяли в THF (2 мл). Добавляли CDI (62,1 мг, 0,383 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли гидроксид аммония (0,142 мл, 1,276 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, переносили в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN:H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN:H_2O с 10 мМ NH_4OAc; температура: 50°C; градиент: 0% B до 100% B в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% B; скорость элюции: 1 мл/мин;) с получением указанного в заголовке соединения (пример 393, 10,3 мг, 0,020 ммоль, 79% выход).

LC-MS (методика A4): 1,956 мин, $[M+H]^+$=512,0;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89-7,69 (m, 5H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,18 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,01 (d, J=7,7 Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 394: 2-бутил-4-хлор-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоксамид



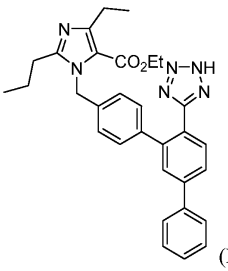
(394)

Соединение согласно примеру 394 синтезировали из соединения согласно примеру 404 в соответствии с методикой, использованной для синтеза соединения согласно примеру 393 с получением указанного в заголовке соединения (пример 394, 2,3 мг, 4,36 мкмоль, 4,13% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 528,0.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83-7,76 (m, 3H), 7,74-7,65 (m, 3H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,12 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,50 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H).

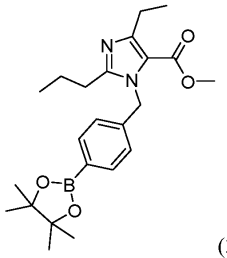
LC-MS время удерживания (методика A4): 2,113 мин.

Пример 395: этил-1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



(Пр. 395)

Промежуточное соединение 395a: метил-4-этил-2-пропил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбоксилат



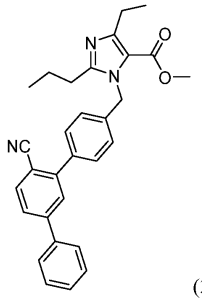
(395a)

2-(4-(Бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (272 мг, 0,917 ммоль), метил-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (150 мг, 0,764 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) при 0°C. 60% Гидрид натрия в минеральном масле (33,6 мг, 0,841 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую оставляли перемешиваться при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным хлоридом аммония. Вод. слой экстрагировали (3×) EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (395a, 100 мг, 0,243 ммоль, 31,7% выход).

LC-MS (методика A2): 0,85 мин, $[M+H]^+$=413,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (d, J=7,7 Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,91 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 395b: метил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



(395b)

К раствору метил-4-этил-2-пропил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (395a,100 мг, 0,243 ммоль) и 3-бром-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (032a, 120 мг, 0,315 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли K_3PO_4 (2 M, вод.) (0,364 мл, 0,728 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (17,75 мг, 0,024 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (395b, 70 мг, 0,151 ммоль, 62,3% выход).

LC-MS (методика A2): 0,91 мин, $[M+H]^+$=464,1;

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88-7,81 (m, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 3H), 1,05-0,95 (m, 3H).

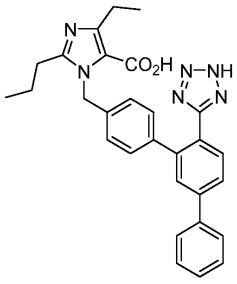
Пример 395: этил-1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат.

Соединение согласно примеру 395 синтезировали из 395b с использованием методики, описанной для примера 345. Неочищенный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 395, 4,5 мг, 0,0086 ммоль, 29,8%).

LC-MS (методика A4): 1,788 мин, $[M+H]^+$=521,1;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86-7,74 (m, 3H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,88 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,15 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,77 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,58-2,55 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,24-1,09 (m, 6H), 0,84 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 396: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



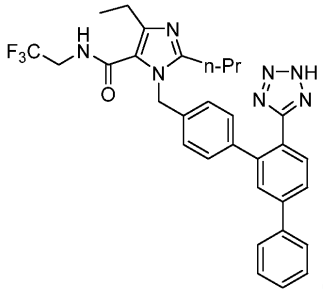
(Пр. 396)

Этил-1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (пример 395, 130 мг, 0,250 ммоль) растворяли в 1M NaOH (1,248 мл, 1,248 ммоль)/MeOH (1,2 мл). Реакционную смесь герметично закупоривали и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем подкисляли 10% лимонной кислотой и экстрагировали (3×) EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в MeOH, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 396, 65 мг, 0,132 ммоль, 52,8% выход).

LC-MS (методика A4): 1,630 мин, $[M+H]^+$=493,1;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86-7,61 (m, 5H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,89 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,55 (br. s., 2H), 2,80 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,15 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 397: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-N-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-5-карбоксамид

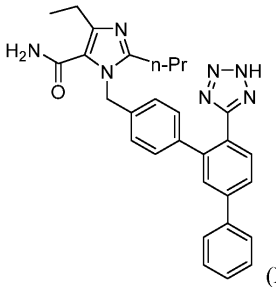


(Пр. 397)

Соединение согласно примеру 397 синтезировали из соединения согласно примеру 396 и трифторэтиламина в соответствии с той же методикой, что и описанная для синтеза соединения согласно примеру 393. LC-MS (методика A4): 1,776 мин, $[M+H]^+$=573,9;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,82-7,59 (m, 5H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,3 Гц, 2H), 6,94 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,11-3,86 (m, 2H), 3,72-3,64 (m, 2H), 2,64 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,60-1,42 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,5 Гц, 3H), 0,84 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 398: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксамид



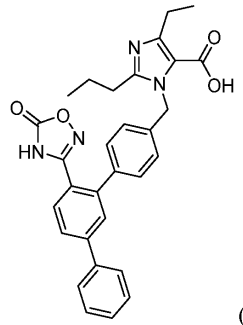
(Пр. 398)

Соединение согласно примеру 398 синтезировали из соединения согласно примеру 396 в соответствии с той же методикой, что и описанная для синтеза соединения согласно примеру 393. LC-MS (методика A4): 1,479 мин, $[M+H]^+$=492,4;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, J=7,3 Гц, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,44-7,36 (m,

1H), 7,32 (br. s., 2H), 7,14 (br. s., 2H), 6,95 (d, J=6,4 Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 2,67 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 2H), 1,14 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 399: 4-этил-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



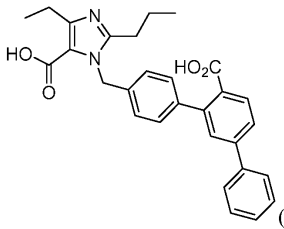
(Пр. 399)

Метил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (395b, 56 мг, 0,121 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). В сосуд высокого давления добавляли гидроксиламингидрохлорид (58,8 мг, 0,846 ммоль) с последующим добавлением $NaHCO_3$ (71,0 мг, 0,846 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и фильтровали. Осадок затем растворяли в THF (5 мл). Добавляли DBU (0,091 мл, 0,604 ммоль) с последующим добавлением CDI (98 мг, 0,604 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли 1M NaOH (0,906 мл, 1,812 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 15 ч. Реакционную смесь подкисляли AcOH (0,138 мл, 2,416 ммоль) и разбавляли EtOAc и H_2O. Вод. фазу промывали EtOAc 3×. Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN:H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN:H_2O с 10 мМ NH_4OAc; температура: 50°C; градиент: 0% B до 100% B в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% B; скорость элюции: 1 мл/мин;) с получением указанного в заголовке соединения (пример 399, 13,3 мг, 0,025 ммоль, 20,35% выход).

LC-MS (методика A4): 1,581 мин, $[M+H]^+$=509,1;

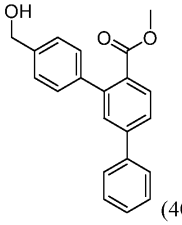
^1H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92-7,70 (m, 5H), 7,57-7,35 (m, 5H), 7,19-7,07 (m, 2H), 5,74 (br. s., 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,78 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,21 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 400: 1-((6'-карбокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 400)

Промежуточное соединение 400a: метил-4"-(гидроксиметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксилат



(400a) H_2O

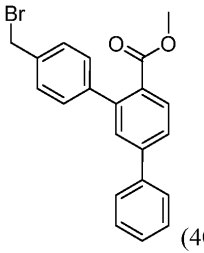
В сосуд, содержащий 4-(гидроксиметил)фенилбороновую кислоту (251 мг, 1,650 ммоль), метил-3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (370 мг, 1,500 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения XPHOS (59,0 мг, 0,075 ммоль) добавляли диоксан (7499 мкл) с последующим добавлением 2 M K_3PO_4 (2 M вод.) (1500 мкл, 3,00 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 85°C. После 2,5 ч нагревания реакционную смесь концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (400a, 470 мг, 1,476 ммоль, 82% выход).

LC-MS (методика A2): 1,00 мин, $[M+H]^+$=319,1,1;

^1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,58 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,51-7,34

(m, 7H), 4,77 (br. s., 2H), 3,69 (s, 3H).

Промежуточное соединение 400b: метил-4"-(бромметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксилат

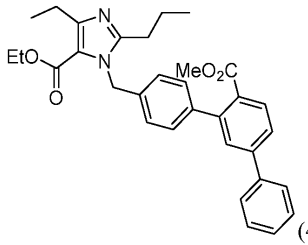


(400b)

В колбу, содержащую метил-4"-(гидроксиметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксилат (400a, 470 мг, 1,476 ммоль), добавляли DCM (14,800 мл) с последующим добавлением трифенилфосфина (774 мг, 2,95 ммоль). Тетрабромид углерода (979 мг, 2,95 ммоль) затем добавляли при к.т. и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали непосредственно на целит и очищали с помощью ISCO (0-70% EtOAc/Гекс.) с получением указанного в заголовке соединения (400b, 280 мг, 0,734 ммоль, 49,7% выход).

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (ddd, J=8,1, 5,6, 1,5 Гц, 3H), 7,58 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,50-7,36 (m, 5H), 7,36-7,31 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

Промежуточное соединение 400c: этил-4-этил-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



(400c)

Этил-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат, HCl (78 мг, 0,315 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) вместе с метил-4"-(бромметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбоксилатом (400b, 80 мг, 0,210 ммоль) при 0°C. Добавляли 60% гидрид натрия (30,2 мг, 1,259 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония, затем разбавляли EtOAc, промывали 10% LiCl 3x, насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (400c, 18 мг, 0,035 ммоль, 16,80% выход).

LC-MS (методика A2): 1,00 мин, $[M+H]^+$=511,15.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99-7,92 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,62-5,57 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,04-0,86 (m, 3H).

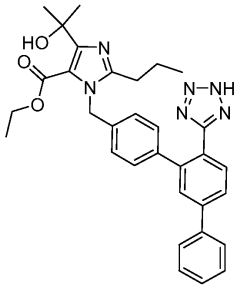
Пример 400: 1-((6'-карбокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Этил-4-этил-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (400c, 18 мг, 0,035 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли 1M NaOH (0,529 мл, 0,529 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 65°C в герметично закупоренном сосуде высокого давления в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 13-53% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин;) с получением указанного в заголовке соединения (пример 400, 13,8 мг, 0,029 ммоль, 81% выход).

LC-MS (методика A4): 1,542 мин, $[M+H]^+$=469,2;

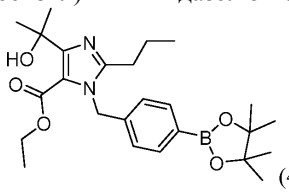
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84-7,67 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,02 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 2,81 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,59-2,56 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H), 1,15 (t, J=7,5 Гц, 3H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 401: этил-1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



(Пр. 401)

Промежуточное соединение 401a: этил-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбоксилат



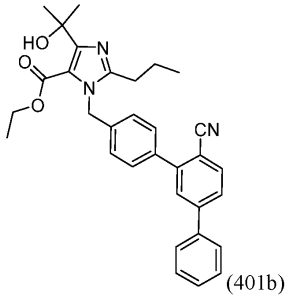
(401a)

К раствору этил-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пропил-имидазол-5-карбоксилата (300 мг, 1,248 ммоль) и пинаколового эфира 4-(бромметил)бензолбороновой кислоты (371 мг, 1,248 ммоль) в ацетоне (4994 мкл) добавляли K_2CO_3 (345 мг, 2,497 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и затем концентрировали на целит для очистки методом ISCO (0-100% EtOAc/Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (401a, 370 мг, 0,811 ммоль, 64,9% выход).

LC-MS (методика A2): 0,89 мин, $[M+H]^+$=457,1;

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 12H), 1,13 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 401b: этил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



(401b)

К раствору этил-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбоксилата(401a, 265 мг, 0,581 ммоль) и 3-бром-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (032a, 180 мг, 0,697 ммоль) в диоксане (5811 мкл) добавляли K_3PO_4 (2 М, вод.) (581 мкл, 1,162 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (42,5 мг, 0,058 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу фильтровали через смесь целит/$MgSO_4$. Полученный фильтрат концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (401b, 265 мг, 0,522 ммоль, 90% выход).

LC-MS (методика A2): 0,96 мин, $[M+H]^+$=508,1.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,79 (br. s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,17 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 401: этил-1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат.

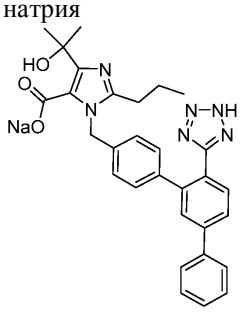
Соединение согласно примеру 401 синтезировали из 401b с использованием методики, описанной для примера 345. Неочищенный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 401, 3,9 мг, 6,66 мкмоль, 7,33% выход).

LC-MS (методика A4): 1,774 мин, $[M+H]^+$=551,1;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91-7,69 (m, 5H), 7,56-7,39 (m, 3H), 7,18 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,94 (d,

J=7,9 Гц, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,16 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 402: 1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат натрия

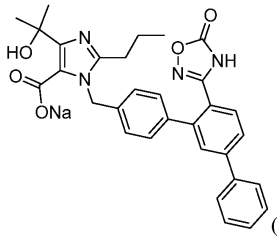


(Пр. 402)

К раствору этил-1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата (пример 401, 4 мг, 6,97 мкмоль) в THF (1 мл) добавляли NaOH (1 M вод.) (8,37 мкл, 8,37 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем герметично закупоривали и нагревали при 65°C. После 1,5 ч перемешивания добавляли еще NaOH (1 M вод.) (8,37 мкл, 8,37 мкмоль) и нагревание продолжали в течение еще 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения без дальнейшей очистки. LC-MS (методика A2): 0,77 мин, $[M+H]^+$=523,1;

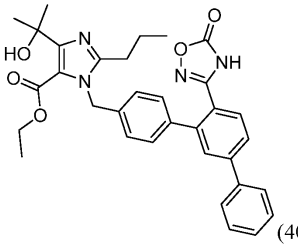
^{1}H NMR (400 МГц, MeOH-d_4) δ 7,62-7,46 (m, 5H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,66 (s, 2H), 2,51-2,44 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 0,80 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 403: 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота, Na+



(Пр. 403)

Промежуточное соединение 403a: этил-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



(403a)

Этил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (401b, 50 мг, 0,098 ммоль) растворяли в ацетате 1-бутил-3-метилимидазолия (985 мкл) вместе с гидроксиламингидрохлоридом (171 мг, 2,462 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и амидоксимное промежуточное соединение отфильтровывали и промывали H_2O. Амидоксимное промежуточное соединение растворяли в THF (2 мл). Добавляли DBU (0,071 мл, 0,472 ммоль) с последующим добавлением CDI (76 мг, 0,472 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 13-53% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин;) с получением указанного в заголовке соединения (403a, 24 мг, 0,042 ммоль, 44,9% выход).

LC-MS (методика A2): 1,806 мин, $[M+H]^+$=567,4.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,54-7,29 (m, 5H), 7,01 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,64 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,90 (t, J=7,3 Гц, 3H).

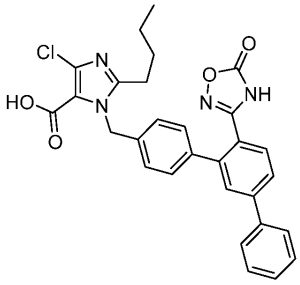
Пример 403: 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота, Na+.

Этил-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (403a, 20 мг, 0,035 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл). К реакционной смеси добавляли 1M NaOH (0,071 мл, 0,071 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 65°C в течение 30 ч. Дополнительное количество 1M NaOH (0,071 мл, 0,071 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую оставляли перемешиваться при 65°C в течение еще 6 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, повторно растворяли в MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения без дальнейшей очистки (пример 403, 20 мг, 0,034 ммоль, 96% выход).

LC-MS (методика A2): 0,83 мин, $[M+H]^+$=539,1.

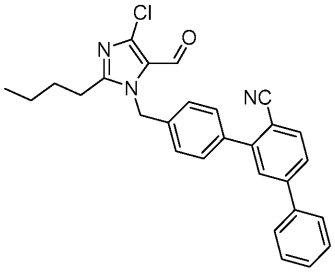
^{1}H NMR (500 МГц, MeOH-d_4) δ 7,71-7,57 (m, 5H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,10-6,99 (m, 2H), 5,91-5,71 (m, 2H), 2,69-2,51 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,59-1,53 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 404: 2-бутил-4-хлор-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 404)

Промежуточное соединение 404a: 4"-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил

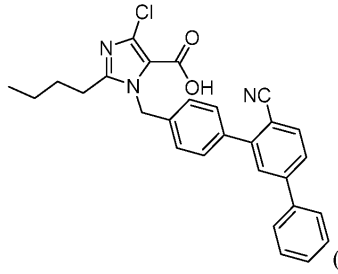


(404a)

К раствору 2-бутил-4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбальдегида (035a, 523 мг, 1,299 ммоль) и 3-бром-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (032a, 335 мг, 1,299 ммоль) в 4:1 толуол/EtOH (10 мл) добавляли K_3PO_4 (2 M, вод.) (1,948 мл, 3,90 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2$(dppf) (95 мг, 0,130 ммоль). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 120°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc/Гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (404a, 190 мг, 0,419 ммоль, 32,2% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 454,0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87-7,82 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 4H), 7,57-7,40 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 2,75-2,64 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 0,94 (s, 3H).

Промежуточное соединение 404b: 2-бутил-4-хлор-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(404b)

404b синтезировали с использованием методики, описанной для 345c. LC-MS: MS (ESI) m/z: 470,05 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,89-7,79 (m, 4H), 7,72-7,63 (m, J=7,9 Гц, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, J=7,9 Гц, 2H), 5,70 (s, 2H), 2,65 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,55 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H).

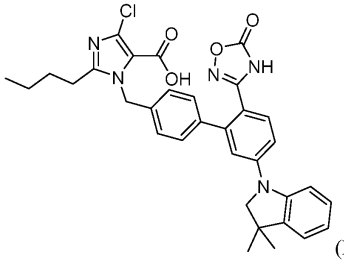
Пример 404: 2-бутил-4-хлор-1-((6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Гидроксиламингидрохлорид (53,2 мг, 0,766 ммоль) растворяли в этаноле (638 мкл). Добавляли трет-бутоксид калия (71,6 мг, 0,638 ммоль) и реакционную смесь оставляли энергично перемешиваться в течение 2 ч при к.т. 2-Бутил-4-хлор-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (404b, 30 мг, 0,064 ммоль) затем добавляли к реакционной смеси, которую герметично закупоривали и оставляли перемешиваться при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и амидоксимное промежуточное соединение отфильтровывали и растворяли в THF (3 мл). Добавляли DBU (0,036 мл, 0,239 ммоль) с последующим добавлением CDI (90 мг, 0,557 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 13-53% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин;) с получением указанного в заголовке соединения (пример 404, 4,2 мг, 7,94 мкмоль, 9,98% выход).

LC-MS (методика A4): 2,102 мин, $[M+H]^+$=528,9.

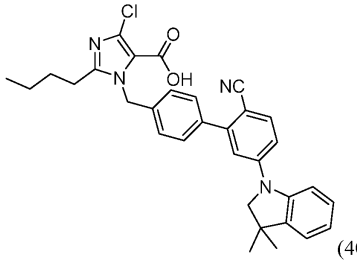
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86-7,63 (m, 5H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,08 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,67 (br. s., 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,33-1,19 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 405: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3,3-диметилиндолин-1-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 405)

Промежуточное соединение 405a: 2-бутил-4-хлор-1-((2'-циано-5'-(3,3-диметилиндолин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота, соль TFA



(405a)

В сосуд, содержащий 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (384b, 00 мг, 0,364 ммоль), добавляли предкатализатор 2-го поколения RuPhos (56,6 мг, 0,073 ммоль) с последующим добавлением трет-бутоксида натрия (210 мг, 2,185 ммоль). Добавляли THF (3 мл) с последующим добавлением 3,3-диметилиндолина (161 мг, 1,093 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и затем герметично закупоривали и нагревали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на целит и очищали методом обращенно-фазовой ISCO (15 мин градиент 0-100% B. A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0,1) с получением указанного в заголовке соединения (405a, 70 мг, 0,107 ммоль, 29,4% выход) в виде оранжевого твердого вещества. LC-MS (методика A2): 1,07 мин, $[M+H]^+$=539,10.

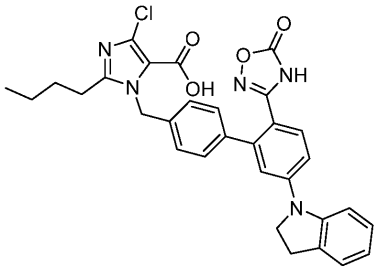
Пример 405: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3,3-диметилиндолин-1-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Соединение согласно примеру 405 синтезировали из 405a в соответствии с той же методикой, что и использованная для синтеза 403a с получением указанного в заголовке соединения (пример 405, 9,6 мг, 0,016 ммоль, 24,72% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$=598,15.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,57 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17-7,02 (m, 4H), 6,97-6,79 (m, 1H), 5,66 (br s, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,59 (br s, 2H), 2,56-2,53 (m, 3H), 1,50 (brs, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,25 (brd, J=7,3 Гц, 2H), 1,16 (s, 1H), 0,79 (brt, J=7,2 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 2,318 мин.

Пример 406: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(индолин-1-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



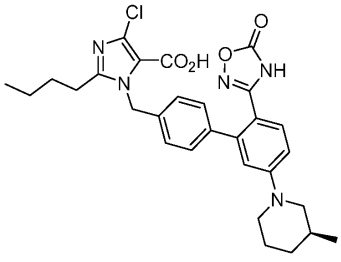
(406)

Соединение согласно примеру 406 синтезировали из индолин и 384b в соответствии с той же последовательностью, что и описанная для примера 405. MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 570,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,23 (dd, J=13,3, 7,5 Гц, 2H), 7,14-6,96 (m, 4H), 6,79 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,71 (br. s., 2H), 4,01 (t, J=8,4 Гц, 2H), 3,11 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 1,57-1,40 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 2H), 0,79 (t, J=7,3 Гц, 3H).

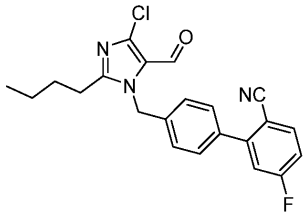
LC-MS время удерживания (методика A4): 2,132 мин.

Пример 407: (S)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 407)

Промежуточное соединение 407a: 4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

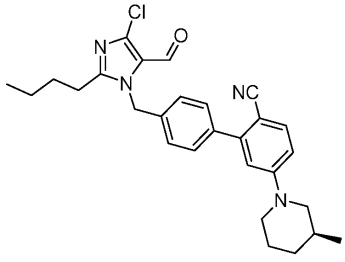


(407a)

Промежуточное соединение 407a синтезировали в соответствии с той же методикой, что и использованная для промежуточного соединения 384a, с получением указанного в заголовке соединения (407a, 1,05 г, 2,65 ммоль, 71,2% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 396,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,24-7,17 (m, 4H), 5,64 (s, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 1,74 (t, J=7,7 Гц, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 407b: (S)-4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(3-метилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

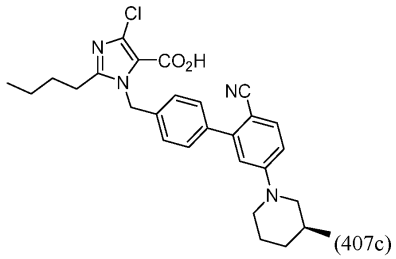


(407b)

4'-((2-Бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (407a, 199 мг, 0,503 ммоль) растворяли в DMSO (1676 мкл). Добавляли карбонат калия (347 мг, 2,51 ммоль) с последующим добавлением (S)-3-метилпиперидина, HCl (150 мг, 1,106 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и H_2O. Вод. фазу промывали EtOAc (3x) и объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (407b, 194 мг, 0,408 ммоль, 81% выход).

LC-MS (методика A2): 1,17 мин, $[M+H]^+$=475,1.

Промежуточное соединение 407c: (S)-2-бутил-4-хлор-1-((2'-циано-5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота


(407c)

Промежуточное соединение 407c синтезировали из 407b в соответствии с методикой, описанной для синтеза 345c, с получением указанного в заголовке соединения (407c, 0,103 г, 0,211 ммоль, 100%).

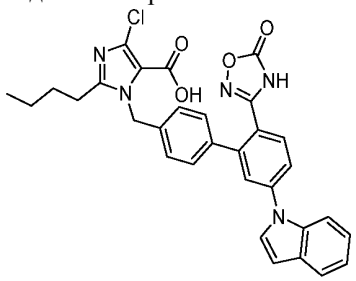
LC-MS (методика A2): 1,07 мин, $[M+H]^+$=491,1.

Пример 407: (S)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

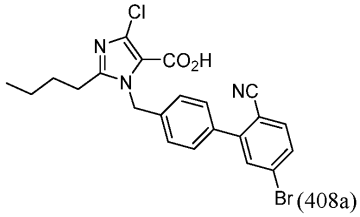
Соединение согласно примеру 407 синтезировали из 407c в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 403a, с получением указанного в заголовке соединения (пример 407, 0,9 мг, 1,636 мкмоль, 2,60% выход).

LC-MS (методика A4): 1,943 мин, $[M+H]^+$=550,1.

Пример 408: 1-((5'-(1H-индол-1-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота

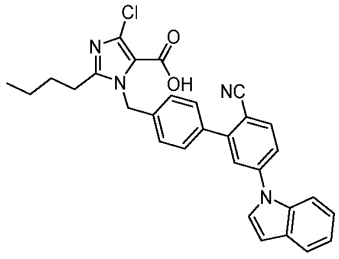

(Пр. 408)

Промежуточное соединение 408a: 1-((5'-бром-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота


(408a)

408a синтезировали из 035a и 4-бром-2-йодбензонитрила в соответствии с последовательностью, описанной для синтеза 384b. LC-MS (методика A2): 0,961 мин, $[M+H]^+$=473,95.

Промежуточное соединение 408b: 2-бутил-4-хлор-1-((2'-циано-5'-(1H-индол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота, соль TFA


(408b)

В сосуд высокого давления добавляли (S)-пирролидин-2-карбоновую кислоту (50,9 мг, 0,442 ммоль), 1-((5'-бром-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (408, 209 мг, 0,442 ммоль), 1H-индол (311 мг, 2,65 ммоль), йодид меди(I) (42,1 мг, 0,221 ммоль) и карбонат калия (305 мг, 2,210 ммоль). Добавляли DMSO (4421 мкл) и реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×), затем перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат затем экстрагировали добавлением H_2O 2x, промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в MeOH, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (PhenomenexLuna AXIA 5 мкм C18, 20 мин градиент 0-100% B. A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0,1) с получением указанного в заголовке соединения (408b, 38 мг, 0,061 ммоль, 13,80% выход).

LC-MS (методика A2): 1,040 мин, $[M+H]^+$=509,05.

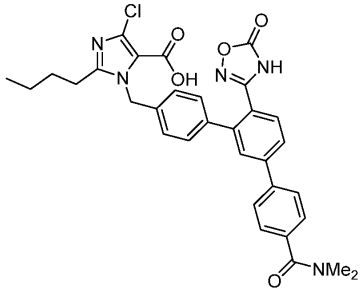
Пример 408: 1-((5'-(1H-индол-1-ил)-2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Соединение согласно примеру 408 синтезировали из 408b в соответствии с методикой, использованной для синтеза 403a с получением указанного в заголовке соединения (пример 408, 0,7 мг, 1,232 мкмоль, 3,30% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 568,4.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84-7,66 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,24 (brt, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,11-6,92 (m, J=8,2 Гц, 2H), 6,74 (d, J=3,4 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,73-2,59 (m, J=7,6 Гц, 2H), 1,53 (quin, J=7,6 Гц, 3H), 1,38-1,21 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H).

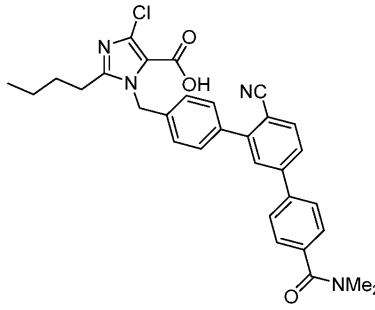
LC-MS время удерживания (методика A4): 2,115 мин.

Пример 409: 2-бутил-4-хлор-1-((4"-(диметилкарбамоил)-6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 409)

Промежуточное соединение 409a: 2-бутил-4-хлор-1-((6'-циано-4"-(диметилкарбамоил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота, соль TFA



(409a)

В сосуд высокого давления, содержащий 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (384b, 200 мг, 0,364 ммоль), (4-(диметилкарбамоил)фенил)бороновую кислоту (84 мг, 0,437 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения XPHOS (28,7 мг, 0,036 ммоль), добавляли диоксан (1821 мкл) с последующим добавлением 2 М K_3PO_4 (2 М вод.) (364 мкл, 0,728 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 2 мин перед герметичным закупориванием и нагревали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на целит и очищали методом обращенно-фазовой ISCO (30 г, 15 мин градиент 0-100% B. A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0,1) с получением указанного в заголовке соединения (409a, 80 мг, 0,275 ммоль, 75% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 541,4 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 4H), 7,69 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,01 (br s, 3H), 2,96 (br s, 3H), 2,70-2,59 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 2H), 0,83 (t, J=7,4 Гц, 3H).

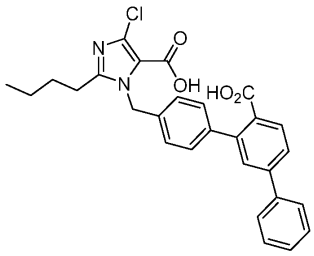
Пример 409: 2-бутил-4-хлор-1-((4"-(диметилкарбамоил)-6'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Соединение согласно примеру 409 синтезировали из 409a в соответствии с методикой, описанной для синтеза 403a, с получением указанного в заголовке соединения (пример 409, 5 мг, 8,33 мкмоль, 6,06% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$=600,0.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91-7,83 (m, 3H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,39 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,10 (br. s., 2H), 5,66 (br. s., 2H), 3,05-2,85 (m, 8H), 1,53 (br. s., 2H), 1,27 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,2 Гц, 2H).

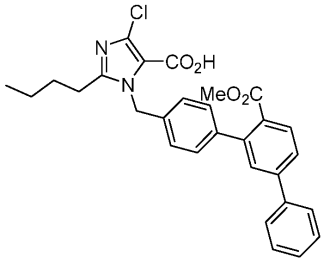
LC-MS время удерживания (методика A4): 1,674 мин.

Пример 410: 2-бутил-1-((6'-карбокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 410)

Пример 410a: 2-бутил-4-хлор-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(410a)

410a синтезировали из 035a и метил-3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии с последовательностью, описанной для синтеза 384b. LC-MS (методика A2): 1,00 мин, $[M+H]^+$=503,05.

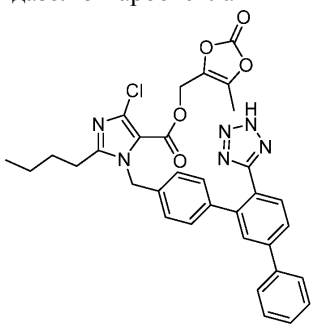
Пример 410: 2-бутил-1-((6'-карбокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

2-Бутил-4-хлор-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (410a, 25 мг, 0,050 ммоль) растворяли в 3:1 THF/MEOH (1 мл). Добавляли 1M LiOH (0,149 мл, 0,149 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной LC-MS (XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 10 мМ NH_4OAc; градиент: 13-53% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин;) с получением указанного в заголовке соединения (пример 410, 8,4 мг, 0,017 ммоль, 34,6% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$=489,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J=7,6 Гц, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,51-7,32 (m, 5H), 7,07 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,66 (s, 2H), 2,59 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,56-1,44 (m, J=7,6 Гц, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 2,116 мин.

Пример 411: (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоксилат



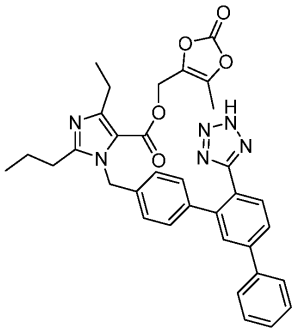
(Пр. 411)

1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту, соль TFA (пример 384, 15 мг, 0,024 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) вместе с 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-оном (15,56 мг, 0,120 ммоль). Добавляли DMAP (14,61 мг, 0,120 ммоль) с последующим добавлением EDC (22,93 мг, 0,120 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ISCO (0-30% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (пример 411, 2,9 мг, 4,41 мкмоль, 18,42% выход).

LC-MS (методика A2): 1,09 мин, $[M+H]^+$=625,1.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,73-2,61 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,39 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 412: (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



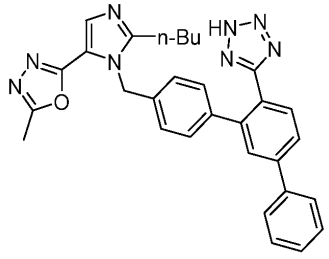
(Пр. 412)

Соединение согласно примеру 412 синтезировали из соединения согласно примеру 396 с использованием методики, описанной для примера 411, с получением указанного в заголовке соединения (пример 412, 4,3 мг, 6,76 мкмоль, 13,31% выход).

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,50 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,96 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,88 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,22 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 3H).

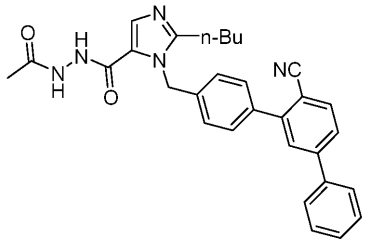
LC-MS (методика A2): 0,89 мин, $[M+H]^+$=605,2.

Пример 413: 2-(1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1H-имидазол-5-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол



(Пр. 413)

Промежуточное соединение 413a: N'-ацетил-2-бутил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбогидразид

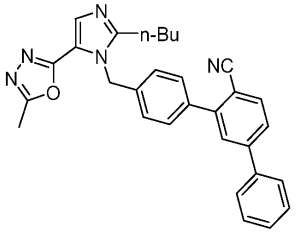


(413a)

2-Бутил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (пример 345, 72 мг, 0,132 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли ацетогидразид (68,6 мг, 0,926 ммоль) с последующим добавлением HATU (151 мг, 0,397 ммоль) и основание Хюнига (0,115 мл, 0,661 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при к.т. и затем разбавляли EtOAc, промывали 10% LiCl 3x, насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (0-25% MeOH в метиленхлориде) с получением указанного в заголовке соединения N'-ацетил-2-бутил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбогидразида (413a, 51 мг, 0,104 ммоль, 78% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 492,5 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69-7,58 (m, 4H), 7,57-7,42 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,67 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,67 (br s, 2H), 1,39-1,21 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 413b: 4"-((2-бутил-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(413b)

N'-ацетил-2-бутил-1-((6'-циано-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбогидразид (413a, 51 мг, 0,104 ммоль) растворяли в $POCl_3$ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в

течение 30 мин. Реакционную смесь осторожно вливали в смесь льда и 1,5М дифосфата калия. Раствор экстрагировали добавлением EtOAc (3×). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью ISCO (100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (413b, 18 мг, 0,038 ммоль, 36,6% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 474,5 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,92-7,80 (m, 4H), 7,71-7,65 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, J=7,7 Гц, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,85 (s, 2H), 2,74-2,61 (m, J=7,6, 7,6 Гц, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,69-1,53 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, J=7,4 Гц, 2H), 1,18 (t, J=7,2 Гц, 3H).

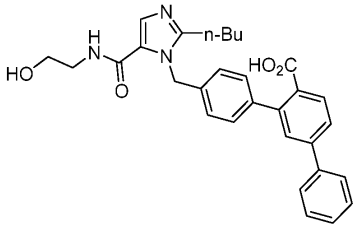
Пример 413: 2-(1-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1H-имидазол-5-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.

Соединение согласно примеру 413 синтезировали из 413b в соответствии с методикой, использованной для синтеза соединения согласно примеру 345. Неочищенный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 413, 9,1 мг, 0,018 ммоль, 34,8% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$=517,5.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (br. s., 3H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,48 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,44-7,31 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,71 (br. s., 2H), 2,62 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,62-1,44 (m, J=5,8 Гц, 2H), 1,30-1,16 (m, 2H), 0,83-0,72 (m, 3H).

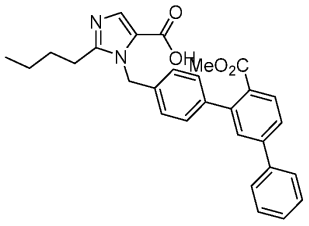
LC-MS время удерживания (методика A4): 1,551 мин.

Пример 414: 2-бутил-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 414)

Промежуточное соединение 414a: 2-бутил-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(414a)

Промежуточное соединение 414a синтезировали из 345a в соответствии с той же последовательностью, что и использованная для синтеза 410a. LC-MS (методика A2): 0,850 мин, $[M+H]^+$=469,10.

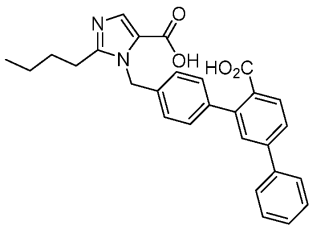
Пример 414: 2-бутил-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-H-имидазол-5-карбоновая кислота.

2-Бутил-1-((6'-(метоксикарбонил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (414a, 35 мг, 0,075 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли 2-аминоэтанол (22,81 мг, 0,373 ммоль) с последующим добавлением HATU (85 мг, 0,224 ммоль) и основания Хюнига (0,065 мл, 0,373 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% LiCl 3x, насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в 1:1 MeOH/1N NaOH (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 414, 1,7 мг, 0,0034 ммоль, 4,60%). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 498,4.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (br. s., 1H), 7,73 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,66 (br. s., 2H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,03 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,67 (s, 2H), 3,64-3,41 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, J=5,9 Гц, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 2H), 1,37-1,19 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 1H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,703 мин.

Пример 415: 2-бутил-1-((6'-карбокси-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота

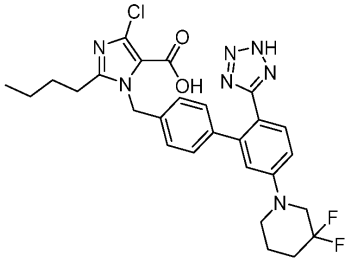

(Пр. 415)

Соединение согласно примеру 415 синтезировали из 345a в соответствии с той же последовательностью, что и использованная для синтеза соединения согласно примеру 410. MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 454,9.

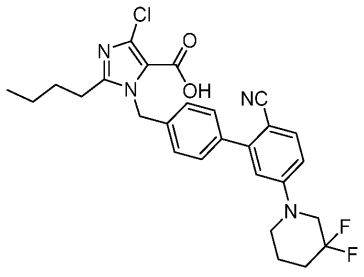
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,66 (m, 4H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,04 (d, J=7,8 Гц, 2H), 5,69 (br. s., 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,50 (quin, J=7,4 Гц, 2H), 1,29-1,13 (m, 2H), 0,78 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,731 мин.

Пример 416: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота


(Пр. 416)

Промежуточное соединение 416a: 2-бутил-4-хлор-1-((2'-циано-5'-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота, соль TFA


(416a)

416a синтезировали из 3,3-дифторпиперидингидрохлорида в соответствии с методикой, использованной для синтеза 405a, с получением указанного в заголовке соединения (416a, 130 мг, 0,207 ммоль, 56,9% выход). LC-MS: MS (ESI) m/z: 513,10 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,26 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,21-7,07 (m, 2H), 7,02 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,81 (br t, J=12,0 Гц, 2H), 3,55-3,34 (m, 2H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,75 (br d, J=4,4 Гц, 2H), 1,56 (br t, J=7,6 Гц, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,83 (t, J=7,3 Гц, 3H).

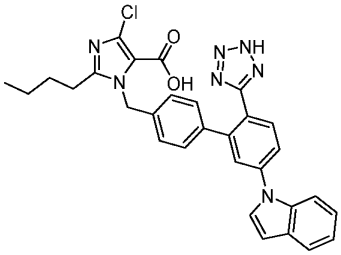
Пример 416: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Соединение согласно примеру 416 синтезировали из 416a в соответствии с методикой, описанной для пример 345. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 416, 4,2 мг, 7,55 мкмоль, 9,01% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 556,0.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,07 (br d, J=7,9 Гц, 3H), 6,89 (br d, J=7,6 Гц, 3H), 5,65 (s, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,87 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2,52 (br s, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,79 (br s, 2H), 1,50 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,13 (s, 4H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,810 мин.

Пример 417: 1-((5'-(1H-индол-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



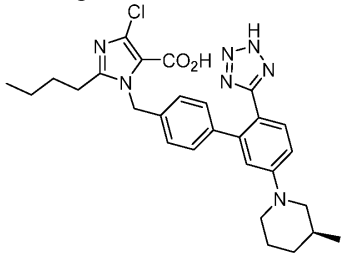
(Пр. 417)

Соединение согласно примеру 417 синтезировали из индолина и 384b в соответствии с последовательностью, описанной для примера 416. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (416, 4,2 мг, 7,55 мкмоль, 9,01% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$=552,2.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,71 (m, 2H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,25-7,11 (m, 4H), 6,90 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 6,71 (d, J=3,1 Гц, 1H), 5,69 (br s, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 2H), 0,78 (t, J=7,3 Гц, 3H).

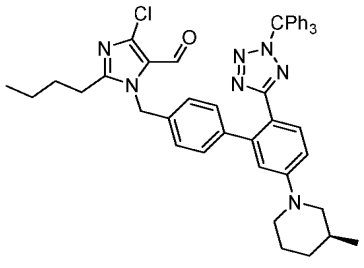
LC-MS время удерживания (методика A4): 2,063 мин.

Пример 418: (S)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 418)

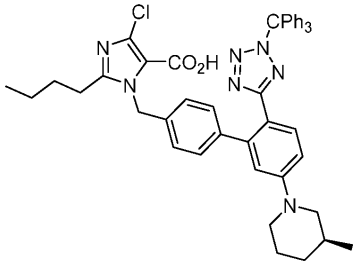
Промежуточное соединение 418a: (S)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбальдегид



(418a)

В небольшой сосуд, содержащий (S)-4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(3-метилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (407b, 90 мг, 0,189 ммоль) добавляли оксид дибутилолова (47,2 мг, 0,189 ммоль) и толуол (1 мл) с последующим добавлением TMS-N_3 (0,126 мл, 0,947 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в DCM (2 мл). TEA (0,086 мл, 0,615 ммоль) добавляли с последующим добавлением тритил-Cl (129 мг, 0,461 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли DCM, промывали 1,5M дифосфатом калия, насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт переносили далее без дальнейшей очистки. LC-MS (методика A2): 1,20 мин, $[M+H]^+$=760,3.

Промежуточное соединение 418b: (S)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(418b)

418b синтезировали из 418a в соответствии с той же методикой, описанной для 345c. Продукт пере-

носили далее без дальнейшей очистки. LC-MS (методика A2): 1,16 мин, $[M+H]^+$=776,08.

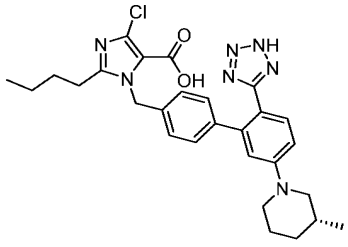
Пример 418: (S)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Соединение согласно примеру 418 получали из 418b в соответствии с той же методикой, описанной для примера 384. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 418, 7,3 мг, 0,014 ммоль, 14,60% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 534,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,15-7,04 (m, J=8,0 Гц, 2H), 7,00 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,96-6,90 (m, J=7,9 Гц, 2H), 6,83 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 1H), 1,71 (br dd, J=9,9, 3,3 Гц, 3H), 1,63-1,46 (m, 3H), 1,36-1,22 (m, 3H), 1,09 (br dd, J=11,5, 3,2 Гц, 1H), 0,93 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,83 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,780 мин.

Пример 419: (R)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



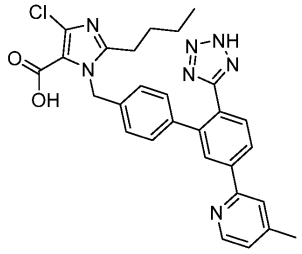
(Пр. 419)

Соединение согласно примеру 419 синтезировали из (R)-3-метилпиперидингидрохлорида с использованием той же последовательности, описанной для примера 418. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой HPLC: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 26-66% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин с получением указанного в заголовке соединения (R)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (пример 419, 1,7 мг, 3,18 мкмоль, 8,23% выход).

LC-MS (методика A2): 1,811 мин, $[M+H]^+$=534,4.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,14-7,02 (m, J=7,9 Гц, 3H), 6,95 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,79 (br t, J=13,7 Гц, 1H), 3,40-3,23 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 1,77 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 4H), 1,31-1,16 (m, 2H), 1,01 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,88-0,74 (m, 3H).

Пример 420: (S)-2-бутил-4-хлор-1-((5'-(3-метилпиперидин-1-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 420)

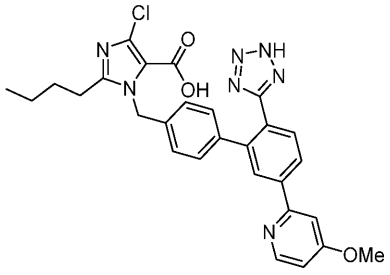
В сосуд высокого давления, содержащий 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (384d, 65 мг, 0,091 ммоль), предкатализатор 2-го поколения XPHOS (14,33 мг, 0,018 ммоль) и бис(пинаколато)диборан (34,7 мг, 0,137 ммоль), добавляли диоксан (2 мл) с последующим добавлением KOAc (44,7 мг, 0,455 ммоль). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×), затем нагревали при 85°C в течение 18 ч. К реакционной смеси затем добавляли дополнительное количество предкатализатора 2-го поколения XPHOS (14,33 мг, 0,018 ммоль), а также 2-бром-4-метилпиридина (94 мг, 0,546 ммоль) и 2-бром-4-метилпиридина (94 мг, 0,546 ммоль). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×), затем оставляли перемешиваться при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали затем повторно растворяли в DCM (2 мл). Добавляли триэтилсилан (0,145 мл, 0,911 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,351 мл, 4,55 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 30 мин. Смесь затем концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в за-

головке соединения (2,2 мг, 4,17 мкмоль, 4,57% выход). MS (ESI) m/z $(M-H)^-$ = 525,9.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,99 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (br t, J=7,3 Гц, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 1,409 мин.

Пример 421: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



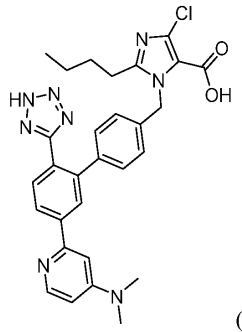
(Пр. 421)

Соединение согласно примеру 421 получали в соответствии с той же методикой, что и описанная для примера 420, с получением указанного в заголовке соединения (пример 421, 0,5 мг, 0,00092 ммоль, 1,5%). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 544,1.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,13 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,18 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,07-6,87 (m, 3H), 5,63 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,61-1,44 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 2H), 0,84 (t, J=7,3 Гц, 3H).

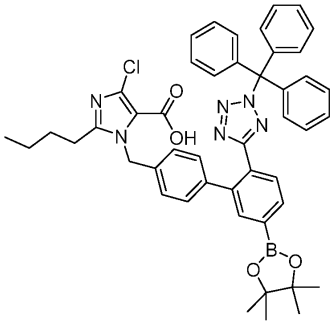
LC-MS время удерживания (методика A4): 1,235 мин.

Пример 422: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 422)

Промежуточное соединение 422a: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(422a)

В сосуд высокого давления, содержащий 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (384d, 0,615 г, 0,862 ммоль), бис(пинаколато)диборан (0,438 г, 1,724 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (79 мг, 0,086 ммоль), добавляли диоксан (7 мл) с последующим добавлением KOAc (0,423 г, 4,31 ммоль). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×) и нагревали при 105°C в течение 40 мин. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат затем концентрировали и неочищенного остатка суспендировали в гексанах. Отфильтрованное твердое вещество очищали с помощью ISCO (0-20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, 0,869 ммоль, 50,4% выход).

LC-MS (методика A2): 1,24 мин, $[M+H]^+$=805,4.

Пример 422: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

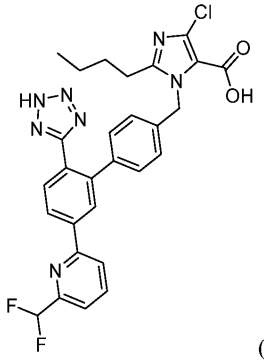
В сосуд, содержащий 2-бром-N,N-диметилпиридин-4-амин (6,49 мг, 0,032 ммоль), добавляли хлор-

(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2) (5,08 мг, 6,46 мкмоль) с последующим добавлением 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2'-(2-тритил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (422a, 0,064M в диоксане, 0,497 мл, 0,032 ммоль) и трифосфата калия (0,042 мл, 0,084 ммоль). Сосуд упаривали и обратно наполняли Ar (2x), герметично закупоривали крышками с диафрагмой и перемешивали при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворяли в DCM (0,5 мл). Добавляли триэтилсилан (0,022 мл, 0,136 ммоль) и TFA (0,095 мл, 1,227 ммоль). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC (Xbridge Prep Shield RP18, 15 мин градиент 20-100% B. A = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 90:10. B = H_2O/MeOH 10 мМ NH_4OAc 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (пример 422, 0,7 мг, 0,0012 ммоль, 3,9%).

LC-MS (методика A4): 1,279 мин, $[M+H]^+$=557,2;

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,02 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,12 (br d, J=7,0 Гц, 3H), 6,91 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 6,60 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 5,76 (br s, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 1,91 (s, 6H), 1,51 (br t, J=7,0 Гц, 2H), 1,30-1,13 (m, 2H), 0,90-0,74 (m, 3H).

Пример 423: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



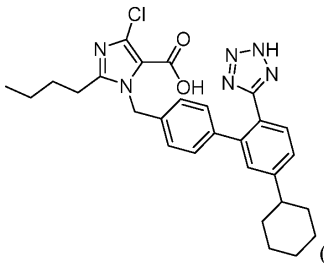
(Пр. 423)

Соединение согласно примеру 423 синтезировали из 2-бром-6-(дифторметил)пиридина с использованием той же методики, что и описанная для примера 422, с получением указанного в заголовке соединения (2,3 мг, 0,0041 ммоль, 12,8%).

LC-MS (методика A4): 1,379 мин, $[M+H]^+$=564,1;

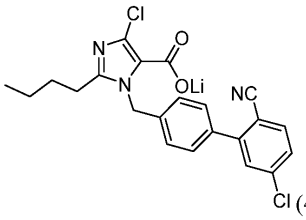
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,17-8,08 (m, 2H), 7,81 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,18 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,16-6,91 (m, J=55,1, 55,1 Гц, 1H), 6,97 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 5,62 (br s, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 4H), 0,84 (br t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 424: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-циклогексил-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(Пр. 424)

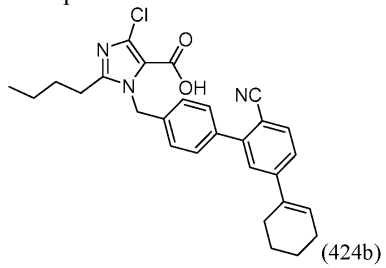
Промежуточное соединение 424a: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоксилат лития



(424a)

2-Бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (384b, 2 г, 4,67 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл). Добавляли 1M LiOH (5,14 мл, 5,14 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и азеотропно перегоняли с толуолом (3×) с получением указанного в заголовке соединения. Продукт переносили далее без дальнейшей очистки. LC-MS (методика A2): 0,96 мин, $[M+H]^+$=428,0.

Промежуточное соединение 424b: 2-бутил-4-хлор-1-((6'-циано-2",3",4",5"-тетрагидро-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота

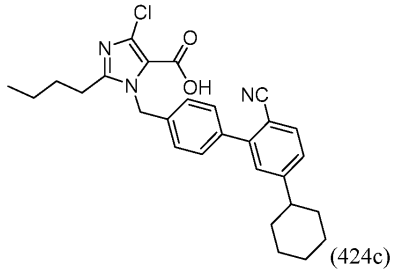


(424b)

2-Бутил-4-хлор-1-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоксилат лития (424a, 200 мг, 0,461 ммоль), циклогекс-1-ен-1-илбороновую кислоту (69,6 мг, 0,553 ммоль), предкатализатор 2-го поколения XPHOS (36,2 мг, 0,046 ммоль) и 2M K_3PO_4 (0,461 мл, 0,921 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл). Реакционную смесь упаривали и обратно наполняли N_2 (3×), затем нагревали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и концентрировали на целит и очищали с помощью ISCO (0-20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-хлор-1-((6'-циано-2",3",4",5"-тетрагидро-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (424b, 200 мг, 0,139 ммоль, 30,2% выход).

LC-MS (методика A2): 1,11 мин, $[M+H]^+$=474,0;

Промежуточное соединение 424c: 2-бутил-4-хлор-1-((2'-циано-5'-циклогексил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(424c)

2-Бутил-4-хлор-1-((6'-циано-2",3",4",5"-тетрагидро-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (424b, 200 мг, 0,127 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл). Добавляли Pd-C (26,9 мг, 0,025 ммоль) и реакционную смесь упаривали и обратно наполняли 1 атм H_2. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 60 мин. Реакционную смесь затем упаривали и обратно наполняли N_2 (3×), затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали методом преп. HPLC (0-100% A/B 10 мин градиент растворителя A: 10% ACN-90% H_2O-0,1% TFA, растворителя B: 90% ACN -10% H_2O-0,1% TFA Vial: 51 Колонка: 2: Phenomenex Luna Axia 5u 30×100 (10 мин град.)) с получением указанного в заголовке соединения (424c, 38 мг, 0,080 ммоль, 63,1% выход).

LC-MS (методика A2): 1,12 мин, $[M+H]^+$=476,0.

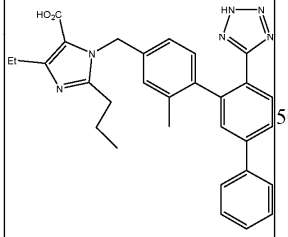
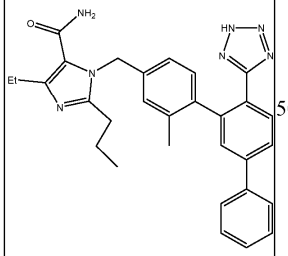
Пример 424: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-циклогексил-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Соединение согласно примеру 424 синтезировали из 424c с использованием методики, описанной для примера 345. Неочищенный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 42-82% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 6 мин при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-хлор-1-((5'-циклогексил-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (пример 424, 4,0 мг, 7,71 мкмоль, 23,93% выход). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ = 519,1.

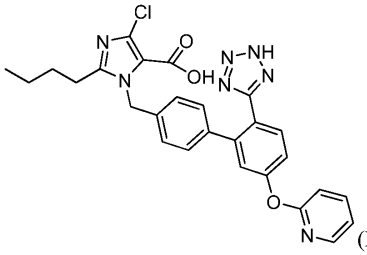
^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,08 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 6,96 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H), 1,89-1,82 (m, J=13,1 Гц, 3H), 1,80 (br s, 1H), 1,71 (br s, 1H), 1,55-1,34 (m, 7H), 1,33-1,16 (m, 4H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 4H).

LC-MS время удерживания (методика A4): 2,192 мин.

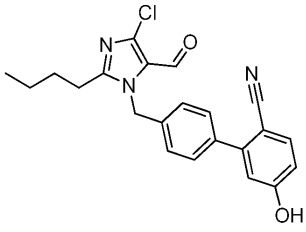
Соединения из следующей таблицы получали в соответствии с методиками, описанными для примера 396 и примера 398 соответственно:

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (500МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
425		506,61	507,23; 1,55 мин (Методика А4)	7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,80 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 5,67 (br s, 2H), 2,91 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,21 (t, J=7,5 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,3 Гц, 3H).
426		505,63	506,2; 1,51 мин (Методика А4)	7,88 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 3H), 7,47 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,68 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,15 (t, J=7,5 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 427: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(пиридин-2-илокси)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота

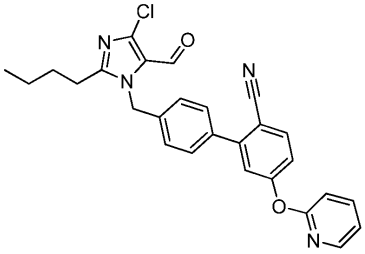

(Пр. 427)

Промежуточное соединение 427a: 4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(427a)

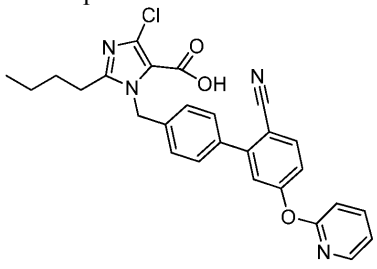
Указанное в заголовке соединение получали из 2-бутил-4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбальдегида (промежуточное соединение 35a) и 2-бром-4-гидроксибензонитрила в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 247a. LC-MS (методика H): 1,26 мин, $[M+H]^+$=394,0. HRMS (ESI): рассч. для $C_{22}H_{21}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ m/z 394,1317; обнаружено 394,1294.

Промежуточное соединение 427b: 4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(пиридин-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(427b)

Указанное в заголовке соединение получали из 4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточное соединение 427a) и 2-хлорпиридина в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 247. LC-MS (методика H): 1,36 мин, $[M+H]^+$=471,1. HRMS (ESI): рассч. для $C_{27}H_{24}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z 471,1582; обнаружено 471,1577.

Промежуточное соединение 427c: 2-бутил-4-хлор-1-((2'-циано-5'-(пиридин-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



(427c)

4'-((2-Бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(пиридин-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил превращали с получением указанного в заголовке соединения в соответствии с методикой окисления, схожей с таковой, описанной для синтеза 345b. LC-MS (методика H): 1,44 мин, $[M+H]^+$=487,1. HRMS (ESI): рассч. для $C_{27}H_{24}ClN_4O_3$ [M+H]+ m/z 487,1531; обнаружено 487,1537.

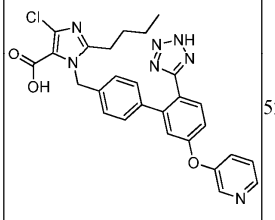
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,22 (m, 1H), 7,98 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,2 Гц, 2H) 7,34 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,67 (s, 2H), 2,62 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,79 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 427: 2-бутил-4-хлор-1-((5'-(пиридин-2-илокси)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

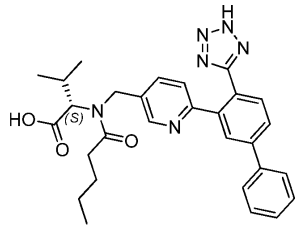
Указанное в заголовке соединение получали из 2-бутил-4-хлор-1-((2'-циано-5'-(пиридин-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 427c) в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 345. LC-MS (методика H): 1,29 мин, $[M+H]^+$=530,1. HRMS (ESI): рассч. для $C_{27}H_{24}ClN_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z 530,1702; обнаружено 530,1688.

^{1}H NMR (400 МГц, MeOH-d_4) δ м.д. 8,19 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,8 Гц, 2H), 5,65 (s, 2H), 2,64 (t, J=7,8 Гц, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из 4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (промежуточное соединение 427a) и 2-хлор-4-метилпиридина или из 4'-((2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила [полученного из 2-бутил-4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол-5-карбальдегида (промежуточное соединение 35a) и 2-бром-4-фторбензонитрила в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 247a] и 3-гидроксипиридина в соответствии с методиками, описанными выше.

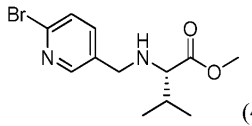
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; вр.удерж. (методика H)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
428		529,98	530,10; 1,24 мин	(MeOH-d_4): 8,41 (br. s, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,03 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 5,65 (s, 2 H), 2,61 (t, *J*=7,8 Гц, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,87 (t, *J*=7,5 Гц, 3H)

Пример 430: (S)-2-(N-((6-(4-(2H-Тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-пентанамидо)-3-метилбутановая кислота



(Пр. 430)

Промежуточное соединение 430a: (S)-метил-2-(((6-бромпиридин-3-ил)метил)амино)-3-метилбутаноат



(430a)

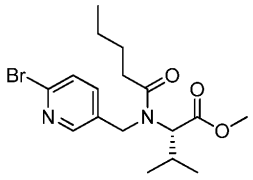
К смеси 6-бромпиколинальдегида (5,02 г, 27,0 ммоль), (S)-метил-2-амино-3-метилбутаноатгидрохлорида (4,52 г, 27,0 ммоль) и ацетата натрия (4,43 г, 54,0 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли 4A молекулярные сита (25 г) и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли цианоборгидрид натрия (3,39 г, 54,0 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Затем доводили pH смеси, сначала примерно до 2 добавлением 4M HCl (25 мл) и затем до pH примерно 10 2M Na_2CO_3 (25 мл). Полученную суспензию фильтровали и фильтровальный осадок промывали небольшими количествами MeOH. Объединенный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и концентрат экстрагировали добавлением трет-бутилметилового эфира (200 мл).

Органический экстракт промывали промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии с использованием 80-граммовой колонки типа ISCO и градиента 0-30% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла (7,50 г, 24,9 ммоль, 92% выход).

LC-MS (методика H): 1,07 мин, $[M+H]^+$=301,1;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,27-8,31 (m, 1H), 7,69 (dd, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,76 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,59 (br s, 1H), 1,83 (dq, J=13,6, 6,7 Гц, 1H), 0,89 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,84 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 430b: (S)-метил-2-(N-((6-бромпиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат



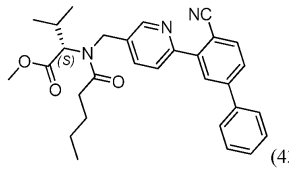
(430b)

К смеси (S)-метил-2-(((6-бромпиридин-3-ил)метил)амино)-3-метилбутаноата (5,30 г, 17,6 ммоль) и карбоната калия (7,30 г, 52,8 ммоль) в ACN (50 мл) по каплям добавляли пентаноилхлорид (5,22 мл, 44,0 ммоль) в течение приблизительно 5 мин и смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную смесь затем разбавляли H_2O (50 мл) и смесь концентрировали с получением половинного объема в условиях пониженного давления. Водный концентрат экстрагировали добавлением трет-бутилметилового эфира (150 мл) и органическую фазу отделяли, промывали (10% водной лимонной кислотой x 3, насыщенным водным Na_2CO_3 и насыщенным солевым раствором), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на 40 г колонке типа Isco с использованием градиента 10-30% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,69 г, 12,3 ммоль, 69% выход).

LC-MS (методика H): 1,27 мин, $[M+H]^+$=385,1;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,27 (d, J=2,3 Гц, 0,5H), 8,14 (d, J=2,3 Гц, 0,5H), 7,62-7,68 (m, 0,5H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,46 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 0,5H), 4,67-4,76 (m, 1H), 4,56-4,67 (m, 0,5H), 4,44 (d, J=9,8 Гц, 0,5H), 4,17-4,28 (m, 1H), 3,40 (s, 1,5H), 3,39 (s, 1,5H), 2,40-2,58 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 1,5H), 2,12-2,23 (m, 0,5H), 1,38-1,62 (m, 2H), 1,13-1,38 (m, 2H), 0,70-0,99 (m, 9H).

Промежуточное соединение 430c: (S)-метил-2-(N-((6-(4-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат



(430c)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции (S)-метил-2-(N-((6-бромпиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата (0,075 г, 0,195 ммоль) с 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 268c, 0,068 г, 0,234 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b, с получением белого твердого вещества (0,083 г, 0,172 ммоль, 88% выход).

LC-MS (методика H): 1,36 мин, $[M+H]^+$=484,2;

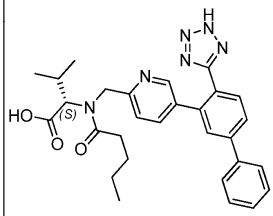
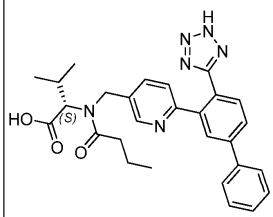
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,62 (s, 0,5H), 8,49 (s, 0,5H), 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,08 (m, 1,5H), 7,89-7,98 (m, 1,5H), 7,77-7,89 (m, 2,5H), 7,64-7,71 (m, 0,5H), 7,42-7,58 (m, 3H), 4,89 (dd, J=16,8, 13,3 Гц, 1H), 4,73 (d, J=16,8 Гц, 0,5H), 4,56 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,24-4,35 (m, 0,5H), 3,41 (s, 1,5H), 3,37 (s, 1,5H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,17-2,47 (m, 2H), 1,41-1,66 (m, 2H), 1,15-1,41 (m, 2H), 0,76-1,00 (m, 9H).

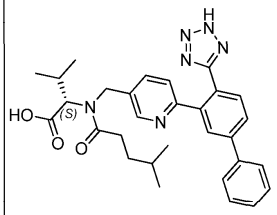
Пример 430: (S)-2-(N-((6-(4-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутановая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали из (S)-метил-2-(N-((6-(4-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 283, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,29 мин, $[M+H]^+$=513,2;

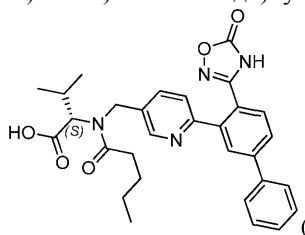
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,62 (s, 2H), 8,33 (s, 0,5H), 8,21 (s, 0,5H), 7,94-8,00 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,4 Гц, 2,5H), 7,75 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,2 Гц, 0,5H), 7,48-7,59 (m, 2,5H), 7,37-7,48 (m, 1,5H), 4,68 (s, 1H), 4,48-4,59 (m, 0,5H), 4,31-4,48 (m, 1H), 4,09 (m, 0,5H), 2,36-2,46 (m, 1H), 1,99-2,33 (m, 2H), 1,34-1,61 (m, 2H), 1,11-1,34 (m, 2H), 0,63-1,01 (m, 9H).

Соединения согласно следующим примерам схожим образом получали в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 430 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS и время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
431		512,25	513,2; 1,27 мин (методика H)	13,05 (s, 2H), 8,36 (m, 1H), 7,95 (td, *J* = 8,2, 1,6 Гц, 2H), 7,77 - 7,91 (m, 4H), 7,60 - 7,77 (m, 1H), 7,51 - 7,52 (m, 2H),7,39 - 7,47 (m, 1H), 4,53 - 4,96 (m, 2H), 4,15 (dd, *J* = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,07 - 2,37 (m, 2H), 1,13 - 1,62 (m, 4H), 0,69 - 0,98 (m, 9H).
432		498,24	499,1; 1,27 мин (методика H)	13,06 (br s, 1H), 12,61 (br s, 1H), 8,35 (s, 0,5H), 8,26 (s, 0,5H), 7,97 - 8,04 (m, 1H), 7,94 (dt, *J* = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,70 - 7,82 (m, 1,5H), 7,62 (t, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 2,5H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 15,7 Гц, 0,5H), 4,46 (d, *J* = 16,0 Гц, 0,5H), 4,39 (d, *J* = 9,8 Гц, 0,5H), 4,12 (d, *J* = 10,6 Гц, 0,5H), 2,41 - 2,52 (m, 1H), 2,02 - 2,31 (m, 2H), 1,36 - 1,64 (m, 2H), 0,70 - 1,01 (m, 9H).

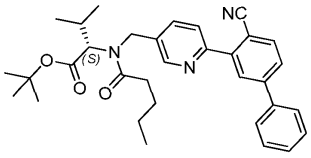
433		526,27	527,2; 1,32 мин (методика H)	13,06 (br s, 1H), 12,64 (br s, 1H), 8,37 (s, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 7,99 (br s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,70 - 7,81 (m, 1,5H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 2,5H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 15,7 Гц, 0,5H), 4,46 (d, *J* = 16,0 Гц, 0,5H), 4,39 (d, *J* = 9,8 Гц, 0,5H), 4,12 (d, *J* = 10,2 Гц, 0,5H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 2,04 - 2,31 (m, 2H), 1,29 - 1,58 (m, 3H), 1,22 - 1,29 (m, 1,5H), 1,13 (d, *J* = 6,3 Гц, 1,5H), 0,68 - 1,02 (m, 9H).

Пример 434: 2,2,2-трифторацетат (S)-3-метил-2-(N-((6-(4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)бутановой кислоты



(Пр. 434)

Промежуточное соединение 434a: (S)-трет-Бутил-2-(N-((6-(4-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат

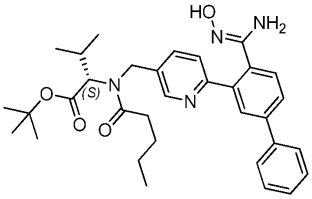


(434a)

Указанное в заголовке соединение получали из 6-бромникотинальдегида и (S)-трет-бутил-2-амино-3-метилбутаноатгидрохлорида в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 430c, и выделяли в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,49 мин, $[M+H]^+$=526,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,86 (m, 0,5H), 8,53 (m, 0,5H), 8,02-8,12 (2,5H), 7,82-7,96 (m, 4H), 7,69-7,72 (m, 0,5H), 7,45-7,56 (m, 3H), 4,76-4,86 (m, 1,5H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,09-4,11 (m, 0,5H), 2,44-2,85 (m, 1H), 2,17-2,40 (m, 2H), 1,31-1,86 (m, 4H), 1,22-1,26 (m, 9H), 0,77-0,98 (m, 9H).

Промежуточное соединение 434b: 2,2,2-трифторацетат (S,Z)-трет-бутил-2-(N-((6-(4-(N'-гидроксикарбамимидоил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата



(434b)

К раствору (S)-трет-бутил-2-(N-((6-(4-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата (0,050 г, 0,095 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли гидроксиламингидрохлорид (0,066 г, 0,952 ммоль) и DIEA (0,166 мл, 0,951 ммоль). Реакционный сосуд герметично закупоривали и смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Охлажденную смесь затем выпаривали в условиях пониженного давления и остаток переносили в DMSO (2,5 мл) и добавляли муравьиную кислоту (0,125 мл). Смесь очищали методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (в виде соли TFA) в виде белого твердого вещества (52 мг, 0,077 ммоль, 81% выход).

LC-MS (методика H): 1,41 мин, $[M+H]^+$=559,3; HRMS (ESI): рассч. для $C_{33}H_{43}N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 559,3279; обнаружено 559,3281.

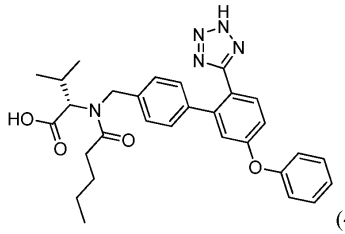
Пример 434: 2,2,2-трифторацетат (S)-3-метил-2-(N-((6-(4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)бутановой кислоты.

К раствору (S,Z)-трет-бутил-2-(N-((6-(4-(N'-гидроксикарбамимидоил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата.TPA (0,050 г, 0,074 ммоль) в THF (2 мл) добавляли DBU (0,057 г, 0,372 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазол (0,060 г, 0,372 ммоль) и смесь перемешивали в герметично закупоренном сосуде при 50°C в течение 2 ч. Охлажденную смесь затем выпаривали, к остатку добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч перед тем, как повторно выпаривали досуха. Остаток переносили в DMSO (2 мл) и смесь очищали методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (в виде соли TFA) в виде белого твердого вещества (0,028 г, 0,053 ммоль, 70% выход).

LC-MS (методика H): 1,31 мин, $[M+H]^+$=529,2;

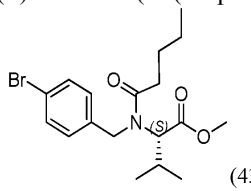
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 13,08 (s, 1H), 12,43 (br s, 1H), 8,53 (s, 0,5H) 8,40-8,45 (m, 0,5H), 8,00-8,05 (m, 1H), 7,93 (dt, J=7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,68-7,90 (m, 5H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,42-7,49 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 (d, J=16,0 Гц, 0,5H), 4,51 (d, J=16,0 Гц, 0,5H), 4,39 (d, J=9,8 Гц, 0,5H), 4,14 (d, J=10,6 Гц, 0,5H), 2,43-2,58 (m, 1H), 2,07-2,36 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,26-1,38 (m, 1H), 1,15-1,24 (m, 1H), 0,71-0,98 (m, 9H).

Пример 435: (S)-3-метил-2-(N-((5'-фенокси-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-пентанамидо)бутановая кислота



(435)

Промежуточное соединение 435a: (S)-метил-2-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)-3-метилбутаноат

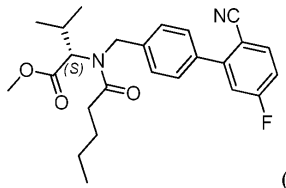


(435a)

Указанное в заголовке соединение получали из (S)-метил-2-амино-3-метилбутаноатгидрохлорида в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 268b и выделяли в виде бледно-коричневого масла. LC-MS (методика H): 1,36 мин, $[M+H]^+$=384,1;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 7,41-7,55 (m, 2H), 7,01-7,18 (m, 2H), 4,47-4,74 (m, 2H), 4,11-4,26 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 3H), 2,41-2,60 (m, 1H), 2,05-2,36 (m, 2H), 1,13-1,59 (m, 5H), 0,68-0,97 (m, 9H).

Промежуточное соединение 435b: (S)-метил-2-(N-((2'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат



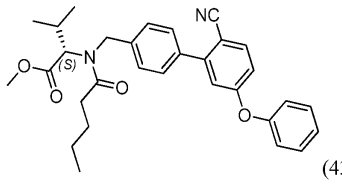
(435b)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции (S)-метил-2-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)-3-метилбутаноата (0,700 г, 1,82 ммоль) с 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрилом (0,900 г, 3,64 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b, с получением белого твердого вещества (0,665 г, 1,57 ммоль, 86% выход).

LC-MS (методика H): 1,38 мин, $[M+H]^+$=425,2;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,77 (ddd, J=11,0, 8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,08-7,25 (m, 2H), 4,94-5,13 (m, 1H), 4,07-4,29 (m, 1H), 3,39-3,47 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,22-2,52 (m, 2H), 1,23-1,83 (m, 5H), 0,79-1,05 (m, 9H).

Промежуточное соединение 435c: (S)-метил-2-(N-((2'-циано-5'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат



(435c)

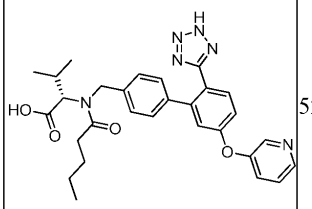
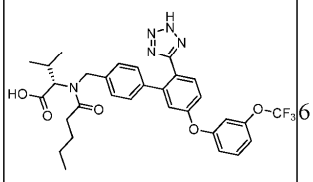
Указанное в заголовке соединение получали из (S)-метил-2-(N-((2'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата и фенола в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330c. Неочищенный продукт очищали методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,48 мин, $[M+H]^+$=499,2; HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{35}N_2O_4$ $[M+H]^+$ m/z 499,2591; обнаружено 499,2609.

Пример 435: (S)-3-метил-2-(N-((5'-фенокси-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)бутановая кислота.

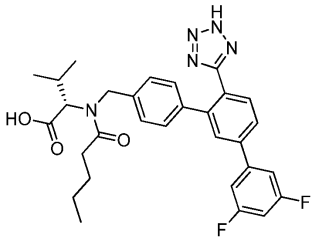
Указанное в заголовке соединение получали из (S)-метил-2-(N-((2'-циано-5'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 268. Неочищенное вещество очищали методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,37 мин, $[M+H]^+$=528,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 7,64 (dd, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 7,37-7,53 (m, 2H), 7,06-7,29 (m, 6H), 6,86-7,03 (d, J=2,3 Гц, 3H), 6,94 (br s, 1H), 3,90-4,85 (m, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 1,90-2,30 (m, 2H), 1,46-1,71 (m, 1H), 1,41 (br s, 3H), 1,07-1,60 (m, 5H), 0,65-1,05 (m, 9H).

Соединения согласно следующим примерам схожим образом получали с использованием подходящего фенола или гидроксипиридина в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 435 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS, время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

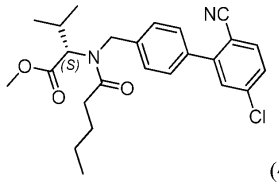
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* $[M+H]^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
436		528,6	529,2; 1,29 мин (методика H)	12,93 (s, 1H), 12,58 (br. s., 1H), 8,53 (br. s., 1H), 8,46 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,60 - 7,74 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 7,03 - 7,16 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,69 (m, 1H), 4,44 (br. s., 1,5H), 4,07 (d, J = 9,4 Гц, 0,5H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 1,89 - 2,27 (m, 2H), 1,07 – 1,57 (m, 5H), 0,66 - 0,96 (m, 9H)
437		611,1	612,2; 1,45 мин (методика H)	12,59 (s, 2H), 7,63 - 7,74 (m, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,16 - 7,28 (m, 5H), 7,14 (br. s., 1H), 7,01 - 7,12 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,61 (br. s., 1H), 4,45 (d, J = 9,8 Гц, 1,5H), 4,07 (d, J = 9,0 Гц, 0,5H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 1,85 – 2,28 (m, 2H), 1,07 - 1,62 (m, 5H), 0,63 - 0,98 (m, 9H)

Пример 438: (S)-2-(N-((3",5"-дифтор-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутановая кислота



(Пр. 438)

Промежуточное соединение 438a: (S)-метил-2-(N-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат



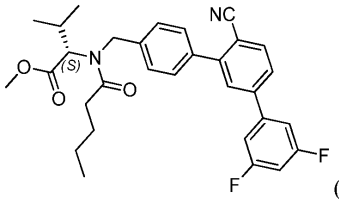
(438a)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции (S)-метил-2-(N-(4-бромбензил)пентанамидо)-3-метилбутаноата (0,700 г, 1,82 ммоль) с 4-хлор-2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензонитрилом (909 мг, 3,64 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b, с получением белого твердого вещества (0,384 г, 0,871 ммоль, 48% выход).

LC-MS (методика H): 1,44 мин, $[M+H]^+$=441,2;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,65-7,74 (m, 1H), 7,36-7,57 (m, 4H), 7,28-7,36 (m, 2H), 4,94-5,13 (m, 1H), 4,29 (d, J=15,7 Гц, 0,5H), 4,07 (d, J=11,0 Гц, 0,5H), 3,47 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 2,54-2,70 (m, 1H), 2,22-2,52 (m, 2H), 1,59-1,82 (m, 2H), 1,21-1,51 (m, 3H), 0,80-1,04 (m, 9H).

Промежуточное соединение 438b: (S)-метил-2-(N-((6'-циано-3",5"-дифтор-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат



(438b)

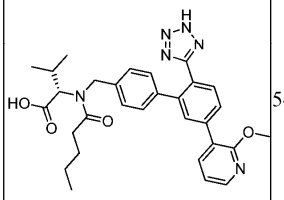
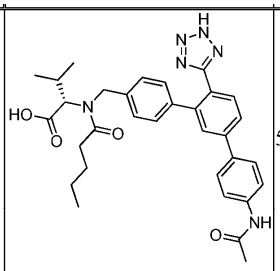
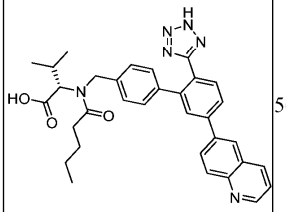
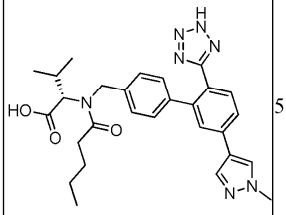
Указанное в заголовке соединение получали путем реакции (S)-метил-2-(N-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата с (3,5-дифторфенил)бороновой кислотой в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 288c, и выделяли в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,48 мин, $[M+H]^+$=519,2; HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{33}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 519,2454; обнаружено 519,2483.

Пример 438: (S)-2-(N-((3",5"-дифтор-6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутановая кислота.

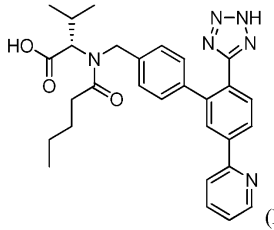
Указанное в заголовке соединение получали из (S)-метил-2-(N-((6'-циано-3",5"-дифтор-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 268. Неочищенное вещество получали/очищали методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,39 мин, $[M+H]^+$=548,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 7,90 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,70-7,86 (m, 2H), 7,62 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,08-7,35 (m, 5H), 4,04-4,63 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 2H), 1,12-1,63 (m, 5H), 0,69-1,00 (m, 9H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из соответствующих бороновых кислот или боронатных эфиров в соответствии с методиками, описанными для синтеза соединения согласно примеру 438 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS, время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

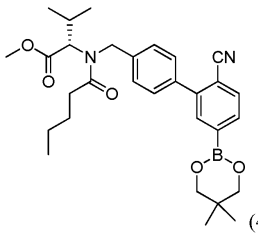
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
439		542,6	543,3; 1,32 мин (методика H)	8,23 (dd, *J* = 4,9, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,55 - 7,77 (m, 3H), 7,04 – 7,21 (m, 5H), 4,63 (br s, 1H), 4,47 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,91 – 2,25 (m, 2H), 1,10 – 1,58 (m, 5H), 0,72 – 0,97 (m, 9H).
440		568,7	569,3; 1,28 мин (методика H)	12,59 (s, 2H), 10,09 (s, 1H), 7,62 - 7,89 (m, 7H), 6,96 - 7,22 (m, 4H), 4,40 – 4,70 (m, 1H), 4,00 – 4,20 (m, 1H), 2,45 – 2,50 (m, 1H), 2,00 – 2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,13 - 1,60 (m, 5H), 0,68 - 0,98 (m, 9H).
441		562,7	563,2; 1,33 мин (методика H)	8,93 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 8,46 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 8,24 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 5,5 Гц, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,2, 4,3 Гц, 1H), 7,11 – 7,29 (m, 4H), 4,40 – 4,75 (m, 1H), 3,90 – 4,25 (m, 1H), 2,45 – 2,50 (m, 1H), 2,00 – 2,30 (m, 2H), 1,10 – 1,60 (m, 5H), 0,70 – 1,00 (m, 9H).
442		515,6	516,2; 1,26 мин. (методика H)	13,01 (br s, 1H), 12,61 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 2H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 6,98 - 7,07 (m, 1H), 4,55 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,55 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,45 – 2,50 (m, 1H), 1,98 - 2,28 (m, 2H), 1,13 – 1,55 (m, 5H), 0,65 - 0,99 (m, 9H).

Пример 443: (S)-3-метил-2-(N-((5'-(пиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)бутановая кислота



(Пр. 443)

Промежуточное соединение 443a: (S)-метил-2-(N-((2'-циано-5'-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат

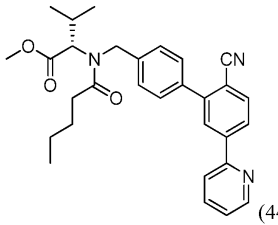


(443a)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции (S)-метил-2-(N-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата (промежуточное соединение 438a) с 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинаном) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 293a. Неочищенный продукт использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика H): 1,33 мин, $[M+H]^+$=ионы не определены;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ м.д. 7,87-7,93 (m, 1H), 7,78-7,87 (m, 1H), 7,67-7,76 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 4,91-5,12 (m, 1H), 4,26 (d, J=15,3 Гц, 0,5H), 4,05 (d, J=15,3 Гц, 0,5H) 3,76-3,82 (m, 3H), 3,57-3,63 (s, 4H), 2,61 (dd, J=14,7, 8,0 Гц, 1H), 2,23-2,51 (m, 2H), 1,62-1,82 (m, 2H), 1,38-1,52 (m, 1H), 1,21-1,37 (m, 2H), 0,83-1,02 (m, 15H).

Промежуточное соединение 443b: (S)-метил-2-(N-((2'-циано-5'-(пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноат



(443b)

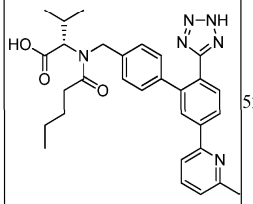
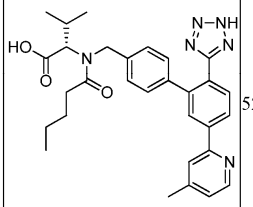
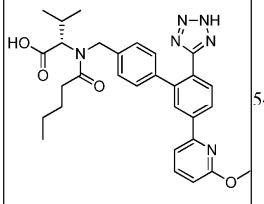
Указанное в заголовке соединение получали путем реакции (S)-метил-2-(N-((2'-циано-5'-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата (промежуточное соединение 443a) с 2-бромпиридином в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 293b. Неочищенное вещество получали/очищали методом преп. LC (методика F, муравьиная кислота в качестве модификатора) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,38 мин, $[M+H]^+$=484,3; HRMS (ESI): рассч. для $C_{30}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z 484,2595; обнаружено 484,2635.

Пример 443: (S)-3-метил-2-(N-((5'-(пиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)бутановая кислота.

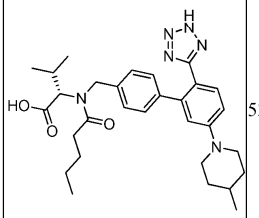
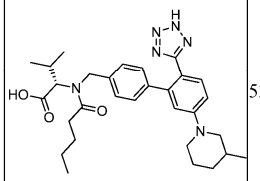
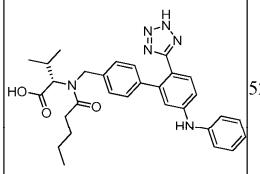
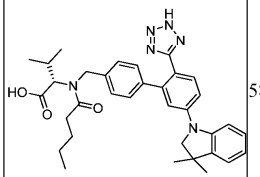
Указанное в заголовке соединение получали путем реакции (S)-метил-2-(N-((2'-циано-5'-(пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата (промежуточное соединение 443b) в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 268. Неочищенное вещество получали/очищали методом преп. LC (методика F, TFA в качестве модификатора) с получением продукта (соль TFA) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,30 мин, $[M+H]^+$=513,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,96 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,71 (d, J=3,9 Гц, 1H), 8,18-8,28 (m, 2H), 8,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,05-2,28 (m, 2H), 1,10-1,54 (m, 5H), 0,65-0,95 (m, 9H).

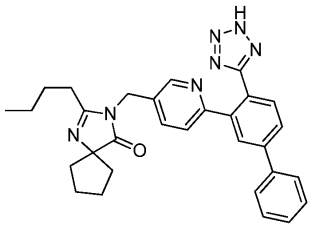
Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из соответствующих 2-бром- или 2-хлорпиридинов в соответствии с методиками, описанными для синтеза соединения согласно примеру 443 выше. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS, время удерживания определено для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
444		526,6	527,2; 1,32 мин (методика H)	12,99 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,21 - 8,26 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,04 - 7,08 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,45 - 4,51 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 1,97 - 2,29 (m, 2H), 1,12 - 1,64 (m, 5H), 0,66 - 0,99 (m, 9H).
445		526,6	527,2; 1,31 мин (методика H)	12,97 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,21 - 8,26 (m, 1H), 8,16 - 8,21 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,03 - 7,08 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 2,39 - 2,46 (m, 3H), 1,98 - 2,28 (m, 2H), 1,10 - 1,58 (m, 5H), 0,63 - 0,97 (m, 9H).
446		542,6	543,2; 1,38 мин (методика H)	8,22 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 1H), 7,67 - 7,77 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 1,94 - 2,30 (m, 2H), 1,10 - 1,60 (m, 5H), 0,60 - 1,00 (m, 9H).

Соединения согласно следующим примерам аналогичным образом получали из (S)-метил-2-(N-((5'-хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-метилбутаноата (промежуточное соединение 438a) с подходящим амином в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 297. Для определения итоговой чистоты использовали вколы аналитической LC-MS, время удерживания определяли для каждого соединения, и использованная методика называется методика A1, методика A2 или методика H.

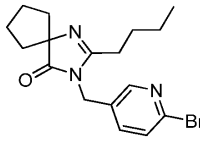
Пр.	Структура	М.м.	LC-MS *m/z* [M + H]$^+$; Вр.удерж. (методика)	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
447		532,7	533,3; 1,40 мин (методика H)	12,58 (s, 2H), 7,37 - 7,46 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Гц, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,53 - 4,67 (m, 1H), 4,38 - 4,50 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 12,5 Гц, 2H), 2,78 (t, *J* = 12,3 Гц, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 1,96 - 2,26 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 11,7 Гц, 2H), 1,10 - 1,62 (m, 8H), 0,63 - 0,98 (m, 12H).
448		532,7	533,2; 1,41 мин (методика H)	12,60 (br s, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,53 - 4,68 (m, 1H), 4,36 - 4,50 (m, 1H), 3,71 - 3,87 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 12,1 Гц, 1H), 2,37 - 2,46 (m, 2H), 1,97 - 2,26 (m, 2H), 1,24 - 1,80 (m, 8H), 1,01 - 1,20 (m, 2H), 0,60 - 0,98 (m, 12H).
449		526,6	527,2; 1,33 мин (методика H)	12,57 (s, 2H), 8,59 - 8,68 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 2H), 7,10 - 7,23 (m, 4H), 7,01 - 7,10 (m, 3H), 6,88 - 6,99 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,35 - 4,52 (m, 1H), 2,37 - 2,46 (m, 1H), 1,96 - 2,25 (m, 2H), 1,03 - 1,60 (m, 5H), 0,61 - 0,96 (m, 9H).
450		580,2	581,3; 1,48 мин. (методика H)	7,58 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,96 - 7,32 (m, 8H), 6,83 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,55 - 4,68 (m, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 2,38 - 2,46 (m, 1H), 1,93 - 2,19 (m, 2H), 1,03 - 1,56 (m, 11H), 0,65 - 0,98 (m, 9H).

Пример 451: 3-((6-(4-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр.: 451)

Промежуточное соединение 451a: 3-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он

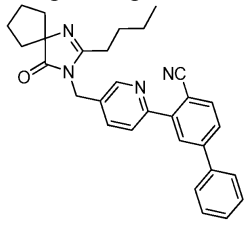


(451a)

К раствору 2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она.HCl (0,218 г, 0,918 ммоль) в DMF (3 мл) при 30-35°C добавляли свежеизмельченный NaOH (0,084 г, 2,112 ммоль). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в атмосфере N_2 в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор 2-бром-5-(бромметил)пиридина (0,240 г, 0,918 ммоль) в DMF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Смесь затем охлаждали до 0°C и H_2O (12 мл) добавляли по каплям. Охлаждающую баню затем убирали и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, после чего полученную взвесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали H_2O. Влажный фильтровальный осадок делили между DCM-насыщенным водным Na_2CO_3 и органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением почти бесцветной смолы. Это вещество растирали с гексаном с получением кристаллического твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали небольшим дополнительным количеством гексана. После сушки в вакууме это позволяло получить чистый продукт (191 мг, 57%) в виде беловатого твердого вещества. Фильтрат выпаривали и остаток повторно растирали с минимальным объемом гексана. Супернатант декантировали и остаток сушили в вакууме с получением еще 45 мг (13%) чистого продукта в виде белого кристаллического вещества. Эти твердые вещества объединяли с получением чистого 3-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она (0,236 г, 70,6% выход), который использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика H): 1,265 мин, $[M+H]^+$=364,0.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,25 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=2,7, 8,2 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,34 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,81 (m, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,46 (quint, J=7,4 Гц, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 451b: 3-(5-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



(451b)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции 3-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она (промежуточное соединение 451a, 0,044 г, 0,121 ммоль) с 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (промежуточное соединение 268c, 0,042 г, 0,145 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b, с получением белого твердого вещества (0,062 г, 111%). Это вещество было загрязнено остатком Ph_3PO, но достаточно чисто для использования в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика H): 1,34 мин, $[M+H]^+$=463,2;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,91-7,98 (m, 1H), 7,81-7,89 (m, 2H), 7,75 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 4,31 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,42 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,77-1,96 (m, 6H), 1,61-1,77 (m, 2H), 1,52 (dt, J=15,1, 7,3 Гц, 2H), 1,19-1,36 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 451: 3-((6-(4-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

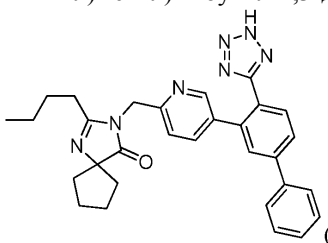
Указанное в заголовке соединение получали путем реакции 3-(5-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (промежуточное соединение 451b, 0,055 г, 0,119 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточно-

го соединения 283a, с получением белого твердого вещества (0,047 г, 78%).

LC-MS (методика H): 1,28 мин, $[M+H]^+$=506,1;

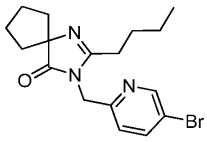
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,38 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,77-7,87 (m, 3H), 7,72 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,66 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,77-2,04 (m, 8H), 1,43-1,62 (m, 2H), 1,23-1,40 (m, 2H), 0,79-0,92 (m, 3H).

Пример 452: 3-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр. 452)

Промежуточное соединение 452a: 3-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



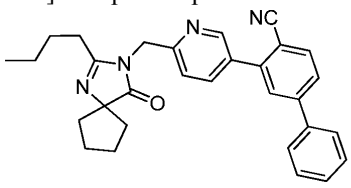
(452a)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции 2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она.HCl (0,250 г, 1,083 ммоль) с 5-бром-2-(хлорметил)пиридином.HCl (0,263 г, 1,083 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 451a, с получением белого твердого вещества (0,300 г, 76%).

LC-MS (методика H): 1,23 мин, $[M+H]^+$=364,0;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,63 (dd, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,25-2,41 (m, 2H), 1,71-1,94 (m, 6H), 1,56-1,71 (m, 2H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,27 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,81 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 452b: 3-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



(452b)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции 3-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она (промежуточное соединение 452a, 0,100 г, 0,275 ммоль) с 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 268c, 0,096 г, 0,329 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 330b, с получением белого твердого вещества (0,121 г, 95%), которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика H): 1,39 мин, $[M+H]^+$=463,1;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,83 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 2,42 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,76-1,96 (m, 6H), 1,61-1,76 (m, 2H), 1,54 (quint, J=7,5 Гц, 2H), 1,19-1,37 (m, 2H), 0,83 (t, J=7,4 Гц, 3H).

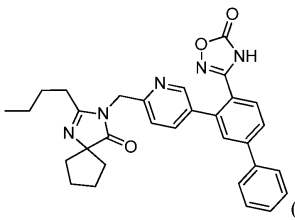
Пример 452: 3-((5-(4-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции 3-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (промежуточное соединение 452b, 0,055, 0,119 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 283a, с получением белого твердого вещества (0,055 г, 91%).

LC-MS (методика H): 1,33 мин, $[M+H]^+$=506,2;

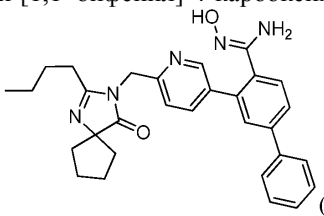
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 8,39 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 7,81-7,90 (m, 4H), 7,68 (dd, J=8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,70 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,75-2,05 (m, 8H), 1,58 (dt, J=15,2, 7,5 Гц, 2H), 1,32 (dq, J=14,9, 7,4 Гц, 2H), 0,85 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 453: 3-(3-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



(Пр. 453)

Промежуточное соединение 453a: (Z)-3-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-N'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксимидамид



(453a)

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции 3-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (промежуточное соединение 452b, 0,060 г, 0,130 ммоль) с гидроксиламингидрохлоридом, в соответствии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения 280a, с получением белого твердого вещества (0,011 г, 17,1%), которой использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика H): 1,32 мин, $[M+H]^+$=496,2; HRMS (ESI): рассч. для $C_{30}H_{34}N_5O_2$ $[M+H]^+$ m/z 496,2702; обнаружено 496,2720.

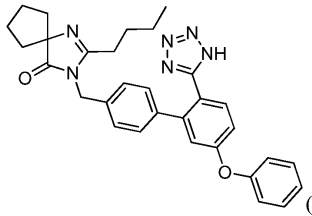
Пример 453: 3-(3-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.

Указанное в заголовке соединение получали путем реакции (Z)-3-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)пиридин-3-ил)-N'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксимидамида (промежуточное соединение 453a, 0,011 г, 0,022 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения согласно примеру 280, с получением белого твердого вещества (0,006 г, 51,8%).

LC-MS (методика H): 1,36 мин, $[M+H]^+$=522,2;

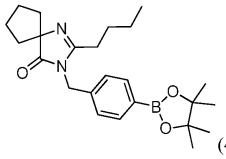
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ м.д. 12,63 (br s, 1H), 8,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 4H), 7,42-7,57 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 2,61-2,78 (m, 2H), 1,76-2,03 (m, 8H), 1,58 (dt, J=15,3, 7,6 Гц, 2H), 1,32 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,85 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 454: 2-бутил-3-((5'-фенокси-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



(Пр.: 454)

Промежуточное соединение 454a: 2-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он



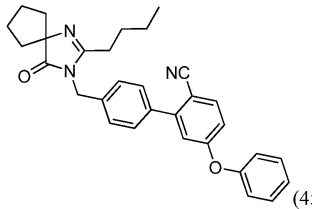
(454a)

К суспензии гидрида натрия (60% в масле, 0,150 г, 3,75 ммоль) в DMF (7,5 мл) одной порцией добавляли 2-бутил-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.HCl (0,357 г, 1,500 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 в течение 30 мин. К этой смеси по каплям добавляли раствор 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,535 г, 1,800 ммоль) в DMF (2,5 мл) и перемешивание продолжали при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли в условиях пониженного давления с получением молочно-белой смолы, которую переносили в минимальный объем DCM и наносили на предколонку с силикагелем. Флэш-хроматография (ISCO/0-100% EtOAc-гексан) позволяла получить 2-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он (0,477 г, 77% выход) в виде прозрачной бесцветной смолы.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,63 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,2 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,26 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,82 (m, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,43 (quint, J=7,4 Гц, 2H), 1,26 (s, 12H), 1,22 (m, 2H), 0,76 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 454b: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-

фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(454b)

Смесь 2-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она (0,060 г, 0,146 ммоль), 2-бром-4-феноксибензонитрила (промежуточное соединение 204a, 0,050 г, 0,183 ммоль) и 2 М Na_2CO_3 (0,183 мл, 0,383 ммоль) в толуоле-этаноле (9:1, 5 мл) барботировали потоком N_2 в течение 5 мин в герметизируемом сосуде. К этой смеси добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,017 г, 0,015 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 95°C (температура блока) в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением прозрачной смолы. Это вещество очищали методом флэш-хроматографии (ISCO/0-100% EtOAc-DCM) с получением 4'-((2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил)-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,039 г, 55,8% выход) в виде бесцветной смолы. Эту смолу лиофилизировали из ACN-H_2O с получением белого твердого вещества, которое использовали в неизменном виде на следующей стадии. LC-MS (методика H): 1,482 мин, $[M+H]^+$=478,1;

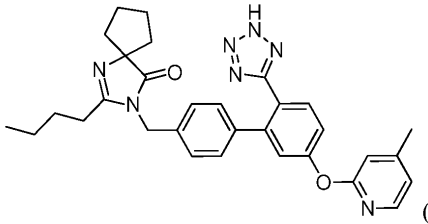
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,92 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,28-7,24 (m, 3H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,09 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=2,7, 8,6 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,32 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,83 (m, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (quint, J=7,4 Гц, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,75 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 454: 2-бутил-3-((5'-фенокси-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

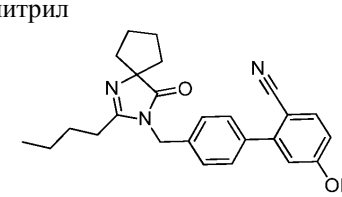
К смеси 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-фенокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,015 г, 0,031 ммоль), TMS-N_3 (0,044 мл, 0,314 ммоль) и оксида дибутилолова (0,016 г, 0,063 ммоль) в сосуде емкостью 4 мл добавляли толуол (2 мл). Сосуд быстро барботировали N_2 и затем его герметично закупоривали и смесь перемешивали при 120°C (температура блока) в течение 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали и остаточную смолу переносили в DMF (подкисляли 10 каплями AcOH) и фильтровали с использованием 0,45 мкм шприцевого фильтра. Фильтрат подвергали очистке методом преп. LC (методика D) и содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением смолы. Это вещество лиофилизировали из ACN-H_2O с получением 2-бутил-3-((5'-фенокси-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она (0,009 г, 55,0% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,388 мин, $[M+H]^+$=521,1; HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{33}N_6O_2$ $[M+H]^+$ m/z 521,2665; обнаружено 521,2672.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,21 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,12 (dd, J=2,3, 8,2 Гц, 1H), 7,05 (s, 5H), 4,64 (s, 2H), 2,25 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,81 (m, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (quint, J=7,4 Гц, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,75 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 455: 2-бутил-3-((5'-((4-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он


(Пр. 455)

Промежуточное соединение 455a: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

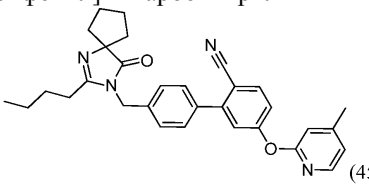

(455a)

В сосуде емкостью 15 мл поток Ar пропускали через смесь 2-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она (промежуточное соединение 454a, 0,259 г, 0,63 ммоль), 2-бром-4-гидроксибензонитрила (0,15 г, 0,76 ммоль) и 2M Na_2CO_3 (0,95 мл, 1,9 ммоль) в смеси толуола (3 мл) и этанола (0,3 мл) в течение 5 мин. К этой смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,036 г, 0,032 ммоль) и Ar повторно барботировали через смесь в течение еще 5 мин. Сосуд затем герметично закупо-

ривали и смесь нагревали при 95°C в течение 12 ч. Смесь позволяли охладиться до к.т. и добавляли насыщенный водный хлорид аммония (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой повторно экстрагировали добавлением EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили (безводный $MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали с использованием элюирования через 12 г RediSep колонку на приборе ISCO 0-100% EtOAc-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,070 г, 27,7% выход).

LC-MS (методика H): 1,25 мин, $[M+H]^+$=402,2.

Промежуточное соединение 455b: 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-((4-метилпиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(455b)

В коническую колбу емкостью 2 мл поток Ar пропускали через суспензию 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,038 г, 0,095 ммоль), 2-хлор-4-метилпиридина (0,025 мл, 0,28 ммоль) и карбоната цезия (0,093 г, 0,28 ммоль) в толуоле (0,24 мл). Через 5 мин палладациклический предкатализатор J009 PreCat (0,0015 г, 1,6 мкмоль) добавляли и Ar барботировали через смесь в течение еще 5 мин. Сосуд затем герметично закупоривали и нагревали при 100°C в течение 24 ч. Смеси затем позволяли охладиться до к.т. насыщенным водным хлоридом аммония (5 мл) и добавляли EtOAc (10 мл) и отделенный водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили (безводный $MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали с использованием элюирования через 24 г RediSep колонку на приборе ISCO 0-100% EtOAc-DCM с получением 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-((4-метилпиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,026 г, 55,8% выход).

LC-MS (методика H): 1,33 мин, $[M+H]^+$=493,2.

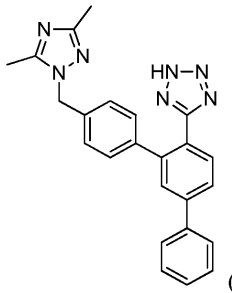
HRMS (ESI): рассч. для $C_{31}H_{33}N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z 493,2598; обнаружено: 493,2580.

Пример 455: 2-бутил-3-((5'-((4-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он.

В коническую колбу емкостью 2 мл добавляли 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-3-ил)метил)-5-((4-метилпиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (0,026 г, 0,053 ммоль), оксид дибутилолова (0,014 г, 0,058 ммоль) и TMS-N_3 (0,056 мл, 0,42 ммоль) в толуоле (0,3 мл) и герметично закупоренный сосуд нагревали при 100°C в течение 12 ч. Смеси затем позволяли охладиться до к.т. и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DMSO и смесь фильтровали (0,46 мкм шприцевого фильтра) и фильтрат очищали методом препаративной HPLC (методика D) с получением 2-бутил-3-((5'-((4-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она (0,014 г, 50,2%) в виде твердого вещества. LC-MS (методика H): 1,28 мин, $[M+H]^+$=536,2.

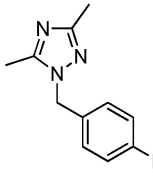
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,01 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,84 (m, 6 H), 1,64 (m, 2H), 1,45 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,78 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 456: 5-(4"-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-2H-тетразол



(Пр. 456)

Промежуточное соединение 456a: 1-(4-бромбензил)-3,5-диметил-H-1,2,4-триазол

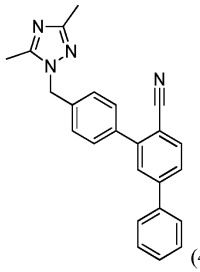


(456a)

В круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере N_2 при 0°C гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,184 г, 4,60 ммоль) добавляли к раствору 3,5-диметил-1H-1,2,4-триазола (0,311 г, 3,20 ммоль) в DMF (12 мл) и смесь перемешивали в течение 20 мин. 4-Бромбензилбромид (0,960 г, 3,84 ммоль) затем добавляли к смеси и перемешивание продолжали при к.т. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь затем вливали в H_2O и продукт экстрагировали добавлением EtOAc (x3). Объединенный органический экстракт промывали H_2O (x3) и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали на ISCO с использованием 40 г колонки (0-20% MeOH-DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,382 г, 1,44 ммоль, 45% выход) в виде беловатого твердого вещества. LC (методика B): 1,538 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{11}H_{13}BrN_3$ $[M+H]^+$ m/z 266,0, обнаружено 266,1.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,43-7,52 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, J=8,22 Гц, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Промежуточное соединение 456b: 4"-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил



(456b)

В герметизируемом сосуде емкостью 5 мл раствор 1-(4-бромбензил)-3,5-диметил-1H-1,2,4-триазола (0,059 г, 0,22 ммоль) и 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (промежуточное соединение 268c, 0,078 г, 0,27 ммоль) в смеси этанола (0,2 мл) и толуола (1,8 мл) барботировали потоком N_2 в течение 10 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,026 г, 0,022 ммоль) и 2M водный Na_2CO_3 (0,33 мл, 0,66 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 100°C в течение 1,75 ч. После выдерживания при к.т. в течение 16 ч, смесь разбавляли в EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтрат затем концентрировали досуха и остаток очищали на ISCO с использованием 12 г колонки (0-5% MeOH-DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,096 г, 0,18 ммоль, 70% чистота, 83% выход), загрязненного трифенилфосфиноксидом, в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,985 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{24}H_{21}N_4$ $[M+H]^+$ m/z 365,2, обнаружено 365,2.

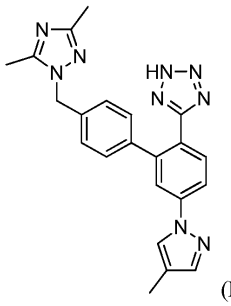
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,84 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,31 (d, J=8,22 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Пример 456: 5-(4"-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-ил)-2H-тетразол.

В сосуде в атмосфере N_2 смесь 4"-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрила (0,040 г, 0,077 ммоль), оксида дибутилолова (0,034 г, 0,14 ммоль) и TMS-N_3 (0,180 мл, 1,36 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 16,5 ч. Охлажденную реакционную смесь вливали в MeOH и полученную смесь концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в DMF и очищали дважды методом обращенно-фазовой препаративной LC (методика D) и продукт лиофилизировали из ACN-H_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,019 мг, 0,046 ммоль, 60% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,838 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{24}H_{22}N_7$ $[M+H]^+$ m/z 408,2, обнаружено 408,1.

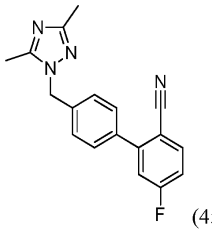
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,10 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,76, 8,02 Гц, 1H), 7,63-7,72 (m, 3H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Пример 457: 5-(4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-2H-тетразол



(Пр. 457)

Промежуточное соединение 457a: 4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

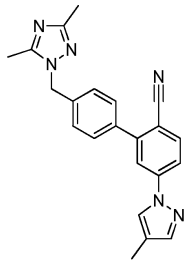


(457a)

В герметизируемом сосуде емкостью 5 мл раствор 1-(4-бромбензил)-3,5-диметил-1H-1,2,4-триазола (0,165 г, 0,620 ммоль) и 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (0,229 г, 0,927 ммоль) в смеси этанола (0,6 мл) и толуола (5,4 мл) барботировали потоком N_2 в течение 20 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,072 г, 0,062 ммоль) и 2M водный Na_2CO_3 (0,93 мл, 1,860 ммоль), сосуд герметично закупоривали и смесь перемешивали при 100°C в течение 3,5 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и полученную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат затем концентрировали досуха и остаток очищали дважды на ISCO с использованием 40 г колонки (0-5% MeOH-DCM). Полученное вещество растворяли в DMF и повторно очищали методом обращенно-фазовой препаративной LC (методика D) и полученный продукт лиофилизировали из ACN-H_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,094 г, 0,31 ммоль, 50% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,617 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{18}H_{16}FN_4$ $[M+H]^+$ m/z 307,1, обнаружено 307,1.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,78 (dd, J=5,67, 8,41 Гц, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Промежуточное соединение 457b: 4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(457b)

В сосуде в атмосфере N_2 смесь 4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,038 г, 0,12 ммоль), 4-метил-1H-пиразола (0,020 мл, 0,24 ммоль) и карбоната калия (0,040 г, 0,29 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. Дополнительное количество 4-метил-1H-пиразол (0,020 мл, 0,24 ммоль) добавляли и смесь нагревали при 100°C в течение еще 3 суток. Охлажденную смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,050 мл) и раствор очищали методом обращенно-фазовой препаративной LC (методика D). Полученный продукт лиофилизировали из ACN-H_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,038 г, 0,10 ммоль, 84% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,828 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{22}H_{21}N_6$ $[M+H]^+$ m/z 369,2, обнаружено 369,2.

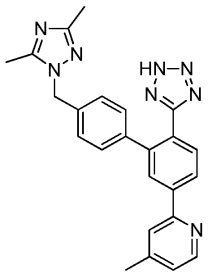
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,77-7,84 (m, 3H), 7,73 (dd, J=2,20, 8,40 Гц, 1H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Пример 457: 5-(4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-2H-тетразол.

В сосуде в атмосфере N_2 смесь 4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,036 г, 0,098 ммоль), оксида дибутилолова (0,031 г, 0,13 ммоль) и TMS-N_3 (0,13 мл, 0,98 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 17 ч. Охлажденную реакционную смесь вливали в MeOH и полученную смесь концентрировали досуха. Неочищенное вещество растворяли в DMF и очищали дважды методом обращенно-фазовой препаративной LC (методика D) и полученный продукт лиофилизировали из ACN-H_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,027 г, 0,066 ммоль, 67% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,632 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{22}H_{22}N_9$ $[M+H]^+$ m/z 412,2, обнаружено 412,2.

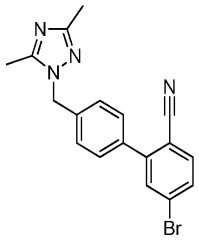
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,49 (s, 1H), 7,99 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,16 (s, 4H), 5,27 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Пример 458: 2-(4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-метилпиридин



(Пр. 458)

Промежуточное соединение 458a: 5-бром-4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

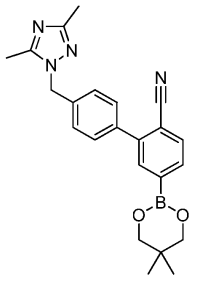


(458a)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере N_2 при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,059 г, 1,48 ммоль) к раствору 3,5-диметил-1H-1,2,4-триазола (0,112 г, 1,15 ммоль) в DMF (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли 5-бром-4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (I-002, 0,407 г, 1,16 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч. Полученную смесь затем вливали в H_2O и продукт экстрагировали добавлением EtOAc (x3). Объединенный органический экстракт промывали H_2O (x3) и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали на ISCO с использованием 40 г колонка (0-5% MeOH-DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,248 мг, 0,675 ммоль, 59% выход) в виде бесцветной смолы. LC (методика B): 1,795 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{18}H_{16}BrN_4$ $[M+H]^+$ m/z 367,1, обнаружено 367,0.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,66 (dd, J=0,78, 1,57 Гц, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Промежуточное соединение 458b: 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

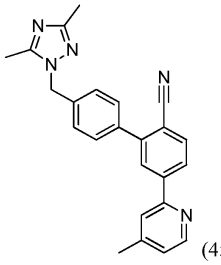


(458b)

В герметизируемом сосуде емкостью 5 мл смесь 5-бром-4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,079 г, 0,22 ммоль) и 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинана) (0,122 г, 0,540 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) барботировали потоком N_2 в течение 10 мин. К этой смеси добавляли XPhos Pd G2 (0,030 г, 0,038 ммоль) с последующим добавлением KOAc (0,066 г, 0,67 ммоль) и смесь нагревали при 85°C в течение 2,75 ч. Охлажденную реакционную смесь вливали в H_2O, продукт экстрагировали добавлением EtOAc (x3) и объединенный органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали на ISCO с использованием 25 г колонки (0-5% MeOH-DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,106 г, 0,169 ммоль, 64% чистота, 79% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,534 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{18}H_{18}BN_4O_2$ $[M-C_5H_{10}O_2+20H]^+$ m/z 333,2, обнаружено 333,1.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,2 Гц, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,79 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,04 (s, 6H).

Промежуточное соединение 458c: 4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(458c)

В герметизируемом сосуде емкостью 5 мл смесь 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,068 г, 0,17 ммоль) и 2-бром-4-метилпиридина (0,060 мл, 0,54 ммоль) в DME (2 мл) барботировали потоком N_2 в течение 10 мин. К этой смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,024 г, 0,021 ммоль) и 2M водный Na_2CO_3 (0,35 мл, 0,70 ммоль) и смесь нагревали при 85°C в течение 17 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали на ISCO с использованием 25 г колонки (0-10% MeOH-DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,064 г, 0,17 ммоль, 100% выход) в виде беловатого твердого вещества. LC (методика B): 1,579 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{24}H_{22}N_5$ $[M+H]^+$ m/z 380,2, обнаружено 380,2.

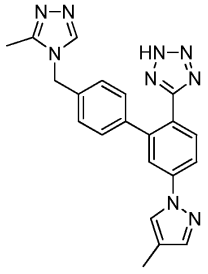
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,57 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,25-8,32 (m, 2H), 8,03-8,09 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Пример 458: 2-(4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-6-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-метилпиридин.

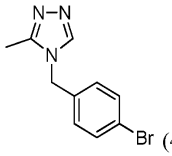
В сосуде в атмосфере N_2 смесь 4'-((3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,064 г, 0,17 ммоль), оксида дибутилолова (0,052 г, 0,21 ммоль) и TMS-N_3 (0,23 мл, 1,73 ммоль) в толуоле (3,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 17 ч. Охлажденную реакционную смесь вливали в MeOH и полученную смесь концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали дважды методом обращенно-фазовой препаративной LC (методика D) и полученный продукт лиофилизировали из ACN-H_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,035 г, 0,082 ммоль, 49% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,281 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{24}H_{23}N_8$ $[M+H]^+$ m/z 423,2, обнаружено 423,1.

^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,55 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,11-7,21 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Пример 459: 5-(5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-4'-((3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-2H-тетразол


(Пр. 459)

Промежуточное соединение 459a: 4-(4-бромбензил)-3-метил-4H-1,2,4-триазол

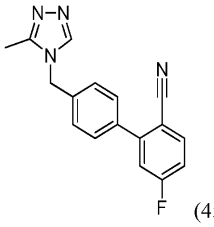

(459a)

В круглодонной колбе емкостью 100 мл, оборудованной обратным холодильником, смесь триэтилортоформиата (0,5 мл, 3,01 ммоль), ацетогидразида (0,219 г, 2,96 ммоль) и DBU (0,33 мл, 2,19 ммоль) в ксилоле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч. Реакционной смеси позволяли охладиться до к.т. и затем добавляли (4-бромфенил)метанамингидрохлорид (0,445 г, 2,00 ммоль). Реакционную смесь затем повторно нагревали с обратным холодильником в течение 19 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H_2O и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали на ISCO с использованием 40 г колонки (0-5% MeOH-DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 0,79 ммоль, 40% выход) в виде беловатого твердого вещества. LC (методика B): 1,342 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{10}H_{11}BrN_3$ $[M+H]^+$ m/z 252,0, обнаружено 252,1.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,09 (s, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, J=8,61 Гц, 2H), 5,05 (s,

2H), 2,39 (s, 3H).

Промежуточное соединение 459b: 5-фтор-4'-((3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

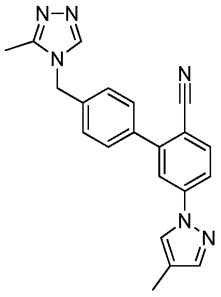


(459b)

В герметизируемом сосуде емкостью 5 мл раствор 4-(4-бромбензил)-3-метил-4H-1,2,4-триазола (0,148 г, 0,59 ммоль) и 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (0,215 г, 0,87 ммоль) в смеси этанола (0,6 мл) и толуола (5,4 мл) барботировали потоком N_2 в течение 20 мин. К этой смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,066 г, 0,057 ммоль) и 2M водный Na_2CO_3 (0,88 мл, 1,760 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3,5 ч. Охлажденную смесь разбавляли в EtOAc и затем фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали на ISCO с использованием 40 г колонки (0-10% MeOH-DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,138 г, 0,47 ммоль, 80% выход) в виде желтоватого твердого вещества. LC (методика B): 1,476 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{17}H_{14}FN_4$ $[M+H]^+$ m/z 293,1, обнаружено 293,1.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,16 (s, 1H), 7,80 (dd, J=5,48, 8,22 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,22 Гц, 2H), 7,16-7,26 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Промежуточное соединение 459c: 5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-4'-((3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(459c)

В сосуде в атмосфере N_2 смесь 5-фтор-4'-((3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,043 г, 0,15 ммоль), 4-метил-1H-пиразола (0,020 мл, 0,24 ммоль) и карбоната калия (0,047 г, 0,34 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. Дополнительное количество 4-метил-1H-пиразол (0,020 мл, 0,24 ммоль) добавляли и нагревание продолжали при той же температуре в течение 3 суток. Охлажденную реакционную смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,050 мл) и эту смесь очищали методом обращенно-фазовой препаративной LC (методика D). Полученный продукт лиофилизировали из ACN-H_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,043 г, 0,12 ммоль, 82% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,698 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{21}H_{19}N_6$ $[M+H]^+$ m/z 355,2, обнаружено 355,1.

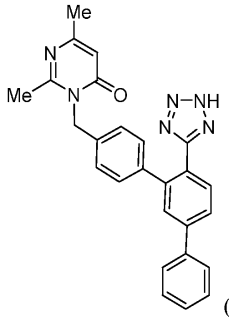
^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,16 (s, 1H), 7,79-7,87 (m, 3H), 7,74 (dd, J=1,90, 8,60 Гц, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Пример 459: 5-(5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-4'-((3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-2H-тетразол.

В сосуде в атмосфере N_2 смесь 5-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-4'-((3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0,043 г, 0,12 ммоль), оксида дибутилолова (0,038 г, 0,15 ммоль) и TMS-N3 (0,160 мл, 1,21 ммоль) в толуоле (3,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 17 ч. Охлажденную реакционную смесь вливали в MeOH и эту смесь концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали дважды методом обращенно-фазовой препаративной LC (методика D) и полученный продукт лиофилизировали из ACN-H_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,022 г, 0,056 ммоль, 47% выход) в виде белого твердого вещества. LC (методика B): 1,513 мин. MS (APCI): рассч. для $C_{21}H_{20}N_9$ $[M+H]^+$ m/z 398,2, обнаружено 398,1.

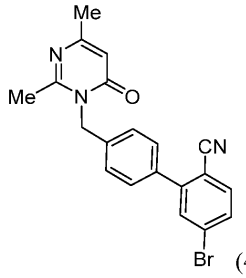
^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,53 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18 (s, 4H), 5,23 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Пример 460: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4-ил)метил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он



(Пр. 460)

Промежуточное соединение 460a: 5-бром-4'-((2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

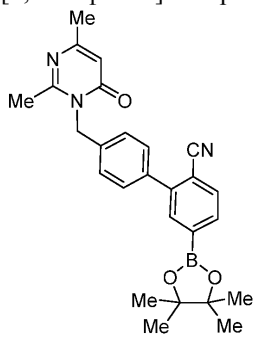


(460a)

2,6-Диметилпиримидин-4(3H)-он (0,250 г, 2,014 ммоль) растворяли в DMF (3,66 мл). Добавляли NaH (0,366 г, 9,15 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Промежуточное соединение I-002 (0,643 г, 1,831 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и разбавляли EtOAc и промывали насыщенным NH_4Cl затем насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 40 г колонка с силикагелем, 25 мин градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного соединения 460a (0,180 г, 0,456 ммоль, 25% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,85 мин, MS (ESI) m/z: 384,5 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62-7,61 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). Соединение содержит остаток исходного вещества.

Промежуточное соединение 460b: 4'-((2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

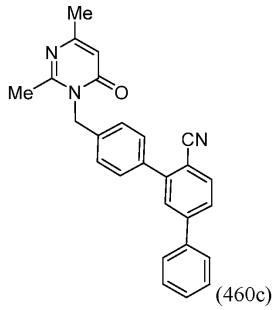


(460b)

Промежуточное соединение 460a (0,400 г, 1,015 ммоль), бис(пинаколато)диборан (0,515 г, 2,029 ммоль), X-Phos (0,048 г, 0,101 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,093 г, 0,101 ммоль) и KOAc (0,498 г, 5,07 ммоль) растворяли в диоксане (10,15 мл). Реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (ISCO, 24 г колонка с силикагелем, 19 мин градиент 0-100% EtOAc в DCM) с получением промежуточного соединения 460b (0,235 г, 0,535 ммоль, 53%) LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,65 мин, MS (ESI) m/z: 360,0 $(M+H)^+$. Массу бороновой кислоты определяли в LC-MS.

^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,48-5,45 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 460c: 4"-((2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-4'-карбонитрил


(460c)

Промежуточное соединение 460b (35 мг, 0,079 ммоль), бромбензол (37,4 мг, 0,238 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения XPHOS (6,24 мг, 7,93 мкмоль) растворяли в толуоле (0,1269 мл), EtOH (317 мкл) и растворе трифосфата калия (79 мкл, 0,159 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество использовали в неизменном виде без дальнейшей очистки в следующей реакции. Промежуточное соединение 460c (0,030 г, 0,077 ммоль, 97%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,93 мин, MS (ESI) m/z: 392,2 $(M+H)^+$.

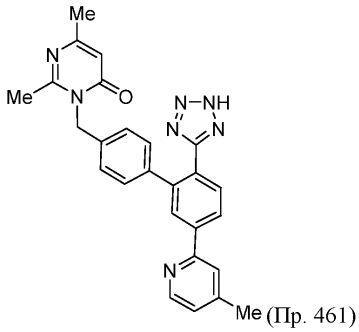
Пример 460: 3-((6'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1':3',1''-терфенил]-4-ил)метил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он.

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 460c (0,030 г, 0,077 ммоль), добавляли оксид дибутилолова (50,9 мг, 0,204 ммоль) и толуол (3 мл) с последующим добавлением азидотриметилсилана (0,068 мл, 0,511 ммоль). Реакционную смесь герметично закупоривали и нагревали при 100°C за взрывозащитным экраном в течение ночи. MeOH добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением EtOAc. CAN (10% водный) (560 мг, 1,022 ммоль) добавляли до прекращения газообразования. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в DMF и неочищенное вещество очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; скорость элюции: 20 мл/мин с получением соединения согласно примеру 460 (1,6 мг, 0,0036 ммоль, 3,6% выход).

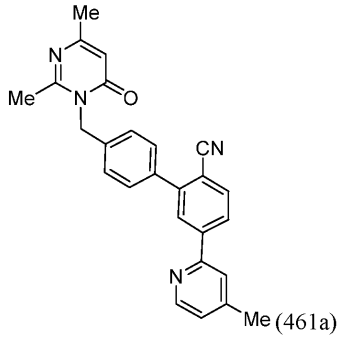
LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,82 мин, MS (ESI) m/z: 435,2.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (br d, J=7,7 Гц, 2H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,52 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,41 (br d, J=7,8 Гц, 2H), 7,23 (br d, J=7,8 Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Один способный к обмену протон не наблюдали.

Пример 461: 2,6-диметил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиримидин-4(3H)-он


(Пр. 461)

Промежуточное соединение 461a: 4'-((2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)метил)-5-(4-метилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил


(461a)

Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 460c с использованием промежуточного соединения 460b (0,035 г, 0,079 ммоль) и 2-бром-4-метилпиридина (0,041 г, 0,238 ммоль) с

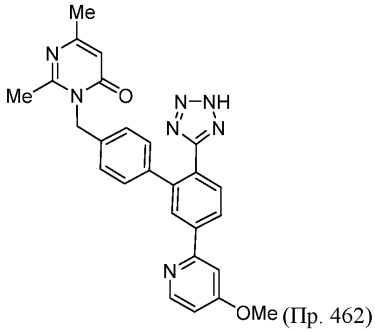
получением промежуточного соединения 461a (0,030 г, 0,074 ммоль, 93%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,72 мин, MS (ESI) m/z: 407,1. Использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии.

Пример 461: 2,6-диметил-3-((5'-(4-метилпиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиримидин-4(3H)-он.

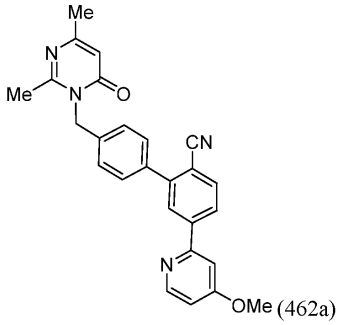
Синтезировали аналогичным образом примеру 460 с использованием промежуточного соединения 461a (0,030 г, 0,074 ммоль). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; скорость элюции: 20 мл/мин с получением с получением соединения согласно примеру 461. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,60 мин, MS (ESI) m/z: 450,3.

Пример 462: 3-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он



(Пр. 462)

Промежуточное соединение 462a: 4'-((2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)метил)-5-(4-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



(462a)

Синтезировали аналогичным образом промежуточному соединению 460c с использованием промежуточного соединения 460b (0,035 г, 0,079 ммоль) и 2-бром-4-метоксипиридина (0,044 г, 0,238 ммоль) с получением промежуточного соединения 462a (0,030 г, 0,071 ммоль, 90%). Использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии. LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,65 мин, MS (ESI) m/z: 423,1.

Пример 462: 3-((5'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он.

Синтезировали аналогичным образом примеру 460 с использованием промежуточного соединения 462a (0,030 г, 0,071 ммоль). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC-MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ACN: H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты; скорость элюции: 20 мл/мин с получением с получением соединения согласно примеру 462 (0,0008 г, 0,0014 ммоль, 1,5%).

LC-MS (методика A2): Вр. удерж. = 0,57 мин, MS (ESI) m/z: 466,2.

^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,07 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,96-3,91 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Один способный к обмену протон не наблюдали.

III. Биология.

Способы.

Анализ мембранного радиолигандного связывания.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения соединения-агонисты смещенной активности AT1R оценивали на их способность непосредственно взаимодействовать с AT1R или AT2R с использованием выделенных клеточных мембран для изучения способности этих соединений конкурировать с меченым радиоактивным изотопом AII за связывание с рецептором.

Препарат мембран для анализов связывания.

Клетки HEK293, стабильно экспрессирующие либо hATIR, либо hAT2R, выращивали до слияния в

культуральной среде (DMEM, 10% FBS, 1% пенициллин/стрептомицин, 250 мкг/мл G418). Клетки промывали PBS, отделяли с помощью 5 мМ EDTA в PBS при температуре 37°C, переносили в ледяные центрифугирующие пробирки и осаждали в течение 5 мин при 300g, температуре 4°C. Клеточные осадки ресуспендировали в буфере для холодной гомогенизации (50 мМ HEPES, pH 7,4 (KOH), 2 мМ EDTA, коктейль ингибитора протеазы), и мембраны получали дифференциальным центрифугированием (500g в течение 5 мин, а затем 45000g в течение 20 мин при температуре 4°C), после чего проводили лизис клеток на льду с помощью гомогенизатора Janke & 120 Kunkel Ultra-Turrax T25 при максимальной скорости, трижды по 7 секунд. Конечный осадок повторно суспендировали в буфере для гомогенизации, гомогенизировали 3 раза иглой 25g, замораживали на сухом льду и хранили при температуре -80°C.

Связывание меченого радиоактивным изотопом лиганда с использованием технологии Scintillation Proximity Assays (SPA).

Равновесные конкурентные анализы проводили в инкубационном буфере (50 мМ HEPES, pH 7,4 (KOH), 0,0001% (мас./об.) BSA, 10 мМ $MgCl_2$), содержащем десять отдельных концентраций конкурирующих лигандов в DMSO (сохраняли на уровне ≤1% на лунку для инкубации), 5 нМ [^{3}H]ангиотензина II (36,7 Ки/ммоль, 1 мКи/мл), 15 мкг препарата мембран и 0,5 мг гранул агглютинина из проростков пшеницы SPA (WGA) в конечном объеме 100 мкл. Общее (T) и неспецифическое (NS) связывание определяли в отсутствие 3 мкМ немеченого ангиотензина II и в его присутствии, соответственно. Анализы проводили в течение 60 мин при комнатной температуре с перемешиванием. Связанную радиоактивность подсчитывали в планшетном счетчике PerkinElmer MicroBeta в течение 1 мин на лунку после 30-минутной регулировки в темноте. В этих условиях общее связывание составляло ≤10% от общего меченого радиоактивным изотопом лиганда, а окно специфического связывания (общее минус неспецифическое связывание) было ≥8 раз. На клеточных мембранах нерекомбинантных HEK293 не было окна специфического связывания. Количество подсчетов в минуту (cpm), полученное с помощью счетчика, преобразовывали в процентное содержание специфического связывания [^{3}H] ангиотензина II в соответствии с формулой ((образец - NS)/(T - NS))×100. Сигмоидальные кривые концентрация-эффект получали посредством выражения процента остаточного специфического связывания в виде функции концентрации конкурента с использованием 4-параметрического логистического уравнения (программное обеспечение IDBS ActivityBase) для определения IC_{50}, т.е. концентрации конкурирующего лиганда, необходимой для снижения специфического связывания меченого радиоактивным изотопом лиганда на 50%. Наконец, аффинность связывания конкурирующих лигандов (K_i) рассчитывали по $IC_{50}/Q + ([\text{меченый радиоактивным изотопом лиганд}]/K_d)$, где K_d представляет собой константу аффинности к ангиотензину II, определенную ранее с помощью анализа насыщения (n = 4).

Анализы передачи сигналов.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения смещение передачи сигналов соединений оценивали путем сравнения относительной активности соединений в отношении активации путей передачи сигналов как β-аррестина, так и Gq. Для подтверждения смещения передачи сигналов соединения изучали в двух разных форматах анализа.

Анализы рекрутирования β-аррестина 2 и IP1 DiscoveRx.

Рекрутирование β-аррестина 2 к активированным рецепторам можно оценить с использованием способа ферментативной комплементации (Zhao, Jones et al. 2008). В этом случае в анализе ферментативной комплементации использовали клеточную линию β-аррестина AGTR1 CHO-K1 Pathunter DiscoveRx (Fremont, CA) и сопровождающие реагенты для обнаружения. Клетки (5000 на лунку) высевали в 1536-луночные планшеты (планшеты Cellocoat, Greiner Bio One, Monroe, NC) за 14-16 ч до каждого эксперимента в 20 мкл среды DMEM/F12 (Thermo-Fisher Scientific, Carlsbad, CA), содержащей инактивированную теплом 1% эмбриональную бычью сыворотку. Затем в лунки добавляли представляющие интерес соединения в различных концентрациях в объеме 200 нл, и клетки инкубировали в течение 90 мин при температуре 37°C. Реагент для обнаружения (10 мкл) добавляли в каждую лунку, и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч перед измерением хемилюминесценции с использованием ридера EnVision Multilabel (Perkin-Elmer, Waltham, MA). Данные обрабатывают с использованием набора инструментов для Runmaster QCMulti. Строят по точкам кривые концентрация-эффект и оценивают EC_{50} (режим агониста) и IC_{50} (режим антагониста) с использованием 4-параметрического логистического уравнения. Активности соединений указывают в виде относительного процента по отношению к максимальному эффекту AII в анализах.

Активация Gq может быть оценена путем измерения накопления инозитолфосфатов (например, IP3, IP1), которые высвобождаются после активации фосфолипазы C с помощью Gq (Thomsen, Frazer et al. 2005). В настоящем изобретении авторы настоящего изобретения использовали клеточную линию β-аррестина AGTR1 CHO-K1 Pathunter DiscoveRx, чтобы также измерить накопление IP1 в ответ на соединения. Накопление IP1 измеряли как в режиме агониста, так и в режиме антагониста. В режиме агониста клетки высевают, как указано выше, за 14-16 ч до эксперимента. Затем среду удаляют и добавляют соединения в различных концентрациях в конечном объеме 20 мкл. Клетки инкубируют при температуре 37°C в течение 90 мин. Накопление IP1 обнаруживают с использованием коммерческого теста HTRF в

соответствии с инструкциями производителя (Cisbio, Bedford, MA). В частности, в каждую лунку добавляют 4 мкл раствора D2-конъюгата (разведенного 1:20 в буфере для анализа Cisbio HTRF) с последующим добавлением 4 мкл криптата анти-IP1, разведенного 1:20 в буфере для анализа HTRF, и планшеты инкубируют в течение 20 мин при комнатной температуре. 14 мкл из каждой лунки измеряют с использованием многоканального ридера Envision, а данные обрабатывают с использованием набора инструментов для Runmaster QCMulti. Строят по точками кривые концентрация-эффект и оценивают EC_{50} (режим агониста) и IC_{50} (режим антагониста), используя 4-параметрическое логистическое уравнение. Активность соединений указывают в виде относительного процента по отношению к максимальному эффекту AII в анализах.

Способность соединений вызывать антагонизм ответу IP1 AII в этом анализе измеряют путем предварительной инкубации клеток в течение 30 мин в 10 мкл буфера для анализа HTRF при температуре 37°C с последующим добавлением 10 мкл 1 нМ AII в каждую лунку, и планшеты инкубируют при температуре 37°C в течение 90 мин. Обнаружение и измерение флуоресценции выполняют, как указано выше. Активность соединения указывают в процентах ингибирования эффекта только AII.

Анализы BRET активации β-аррестина 2 и Gq.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения ассоциацию AT1R с сигнальными белками оценивают с использованием биолюминесцентных анализов резонансного переноса энергии флуоресценции (Stephane Angers, Ali Salahpour et al. 2002). Эта технология измеряет ассоциацию между биолюминесцентными и флуоресцентными белковыми метками.

Материалы.

Некоторые из плазмидных конструкций, использованных в экспериментах BRET, были описаны ранее. Вкратце, кодирующую последовательность β-аррестина2 сливали с люциферазой II Renilla для получения β-аррестин-2-Rluc (Quoyer, Janz et al. 2013). Мембранный нацеливающий мотив из K-Ras, мотив CAAX (GKKKKKKSKTKCVIM), сливали с GFP Renilla для создания плазмиды rGFP-CAAX (Namkung Y et al., Nat Commun (2016) 7, 12178). Люциферазу II Renilla вставляли в белок Gαq для получения Gαq-Rluc (Breton, Sauvageau et al. 2010). Белок Gγ1 помечали GFP10 для получения GFP-Gγ1 с использованием той же стратегии, которая описана ранее для GFP-Gγ2 (Gales, Rebois et al. 2005). Gαq-связывающий домен белка p63RhoGEF (аминокислоты 295-502) сливали с люциферазой II Renilla для создания P63-Rluc. Наконец, плазмидную конструкцию hAT1R, кодирующую рецептор, получали путем оптимизации кодирующей последовательности человеческого рецептора ангиотензина II (GeneOptimizer от ThermoFisher) и добавления искусственного отщепляемого сигнального пептида из бычьего пролактина (MDSKGSSQKGSRLLLLLVVSNLLLCQGVVS) в N-конец рецептора для увеличения экспрессии на клеточной поверхности.

Протоколы.

Биосенсорный анализ β-аррестина2.

Анализ BRET β-аррестина-2 исследовали в двух отдельных форматах, которые различались по уровню экспрессии AT1R. Для более высокой экспрессии рецептора клетки трансфицировали плазмидной ДНК в количестве 5 нг/лунку, а для более низкой экспрессии рецептора клетки трансфицировали плазмидной ДНК в количестве 0,04 нг/лунку. В любом случае клетки HEK293 культивировали в DMEM с добавлением пенициллина-стрептомицина и 10% эмбриональной бычьей сыворотки. За два дня до эксперимента BRET клетки HEK293 трансфицировали hAT1R (5 нг/лунка или 0,04 нг/лунка), а также β-аррестином2-Rluc (1,25 нг/лунка) и rGFP-CAAX (12,5 нг/лунка) с использованием линейного полиэтиленимина 25 кДа (PEI) при соотношении PEI:ДНК 3:1. Трансфицированные клетки высевали непосредственно в 384-луночные планшеты при плотности 10000 клеток на лунку и поддерживали в культуре в течение следующих 48 ч.

Эксперименты BRET проводили впоследствии с использованием следующих процедур: клетки промывали один раз буфером Тироде (137 мМ NaCl, 1 мМ $CaCl_2$, 0,9 мМ KCl, 1 мМ $MgCl_2$, 3,6 мМ NaH_2PO_4, 5,5 мМ глюкозы, 12 мМ $NaHCO_3$ и 25 мМ HEPES, pH 7,4) и 20 мкл буфера Тироде добавляли в каждую лунку. Клетки уравновешивали в их новом буфере при комнатной температуре в течение по меньшей мере 30 мин. После периода уравновешивания субстрат из целентеразина сначала добавляли к клеткам, 10 мкл на лунку 3-кратного раствора целентеразина prolume purple (конечная концентрация 2 мкМ), сразу после чего добавляли соединение с использованием цифровой пипетки-дозатора HP D300 от Tecan (10 концентраций в одну повторность). Клетки инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре и затем собирали показания BRET с использованием многорежимного ридера Spark10M от Tecan с фильтрами BRET2 360-440/505-575 для регистрации ответа агониста. Сигнал BRET определяли путем расчета отношения света, излучаемого GFP (505-575 нм), к свету, излучаемому Rluc (360-440 нм). Значения сигнала BRET преобразовывали в процент активации с использованием нестимулированного контроля как 0% и максимального ответа AngII как 100%. Сигмоидальные кривые концентрация-эффект получали с этими нормированными значениями с использованием четырехпараметрического логистического уравнения (программное обеспечение IDBS ActivityBase), чтобы определить EC_{50} различных соединений.

Биосенсорный анализ Gq.

Клетки HEK293 культивировали в DMEM с добавлением пенициллина-стрептомицина и 10% эмбриональной бычьей сыворотки. За два дня до эксперимента BRET клетки HEK293 трансфицировали плазмидой экспрессии hAT1R (200 нг/лунку), а также Gαq-Rluc (100 нг/лунка), Gβ1 (375 нг/лунка) и GFP-Gγ1 (625 нг/лунка) с использованием линейного полиэтиленимина 25 кДа (PEI) в соотношении PET ДНК 3:1. Трансфицированные клетки непосредственно высевали в 96-луночные планшеты при плотности 35000 клеток на лунку и поддерживали в культуре в течение следующих 48 ч.

Эксперименты BRET проводили впоследствии с использованием следующих процедур: клетки промывали один раз буфером Тироде (137 мМ NaCl, 1 мМ $CaCl_2$, 0,9 мМ KCl, 1 мМ $MgCl_2$, 3,6 мМ NaH_2PO_4, 5,5 мМ глюкозы, 12 мМ $NaHCO_3$ и 25 мМ HEPES, pH 7,4) и 90 мкл буфера Тироде добавляли в каждую лунку. Клетки уравновешивали в их новом буфере при комнатной температуре в течение по меньшей мере 30 мин. После периода уравновешивания субстрат из целентеразина сначала добавляли к клеткам, 10 мкл на лунку 10-кратного раствора (целентеразин prolume purple в конечной концентрации 2 мкМ), сразу после чего добавляли соединение с использованием цифровой пипетки-дозатора HP D300 от Tecan (10 концентраций в одну повторность). Клетки инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем собирали показания BRET, используя мультирежимный ридер Synergy Neo от BioTek с фильтрами BRET2 410/515, для регистрации ответа агониста. Затем клетки далее инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 20 мин (в общей сложности 25 мин периода предварительной инкубации с соединениями) перед добавлением фиксированной дозы AngII, соответствующей EC_{80}. Второе считывание собирали через 5 мин после этого второго добавления с использованием многорежимного ридера Synergy Neo от BioTek с фильтрами BRET2 410/515 для регистрации ответа антагониста. Сигнал BRET определяли путем расчета отношения света, излучаемого GFP (515 нм), к свету, излучаемому Rluc (410 нм). Для анализа ответа агониста значения сигнала BRET преобразовывали в процент активации с использованием нестимулированного контроля как 0% и максимального ответа AngII как 100%. Сигмоидальные кривые концентрация-эффект получали с этими нормированными значениями с использованием четырехпараметрического логистического уравнения (программное обеспечение IDBS ActivityBase), чтобы определить EC_{50} различных соединений. В случае анализа антагонистического ответа значения сигнала BRET преобразовывали в процент ингибирования с использованием фиксированной дозы AngII (соответствующей EC_{80}) как 0% и нестимулированного контроля как 100%. Сигмоидальные кривые концентрация-эффект получали с этими нормированными значениями с использованием 4-параметрического логистического уравнения (программное обеспечение IDBS ActivityBase), чтобы определить IC_{50} различных соединений.

Биосенсорный анализ Rho-GEF P63.

Оценку активации передачи сигналов Gq также определяли с использованием альтернативного формата BRET, нацеленного на рекрутирование Rho-GEF P63 после активации Gq. Его выполняли как в агонистическом, так и в антагонистическом режимах.

Клетки HEK293 культивировали в DMEM с добавлением пенициллина-стрептомицина и 10% эмбриональной бычьей сыворотки. За два дня до эксперимента BRET клетки HEK293 трансфицировали hAT1R (0,04 нг/лунку), а также P63-Rluc (1,25 нг/лунку) и rGFP-CAAX (12,5 нг/лунку) с использованием линейного полиэтиленимина 25 кДа (PEI) при соотношении PEI:ДНК 3:1. Трансфицированные клетки высевали непосредственно в 384-луночные планшеты при плотности 10000 клеток на лунку и поддерживали в культуре в течение следующих 48 ч.

Эксперименты BRET проводили впоследствии с использованием следующих процедур: клетки промывали один раз буфером Тироде (137 мМ NaCl, 1 мМ $CaCl_2$, 0,9 мМ KCl, 1 мМ $MgCl_2$, 3,6 мМ NaH_2PO_4, 5,5 мМ глюкозы, 12 мМ $NaHCO_3$ и 25 мМ HEPES, pH 7,4) и 20 мкл буфера Тироде добавляли в каждую лунку. Клетки уравновешивали в их новом буфере при комнатной температуре в течение по меньшей мере 30 мин. После периода уравновешивания субстрат из целентеразина сначала добавляли к клеткам, 10 мкл на лунку 3-кратного раствора целентеразина prolume purple (конечная концентрация 2 мкМ), сразу после чего добавляли соединение с использованием цифровой пипетки-дозатора HP D300 от Tecan (10 концентраций в одну повторность). Клетки инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре и затем собирали показания BRET с использованием многорежимного ридера Spark10M от Tecan с фильтрами BRET2 360-440/505-575 для регистрации ответа агониста. Затем клетки дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 10 мин (в общей сложности 25 мин периода предварительной инкубации с соединениями) перед добавлением фиксированной дозы AngII, соответствующей EC_{80}. Второе считывание собирали через 15 мин после этого второго добавления с использованием многорежимного ридера Spark10M от Tecan с фильтрами BRET2 360-440/505-575 для регистрации ответа антагониста. Сигнал BRET определяли путем расчета отношения света, излучаемого GFP (505-575 нм), к свету, излучаемому Rluc (360-440 нм). Значения сигнала BRET преобразовывали в процент активации с использованием нестимулированного контроля как 0% и максимального ответа AngII как 100%. Сигмоидальные кривые концентрация-эффект получали с этими нормированными значениями с использованием четырехпараметрического логистического уравнения (программное обеспече-

ние IDBS ActivityBase), чтобы определить EC_{50} различных соединений. В случае анализа антагонистического ответа значения сигнала BRET преобразовывали в процент ингибирования с использованием фиксированной дозы AngII (соответствующей EC_{80}) в качестве 0% и нестимулированного контроля в качестве 100%. Сигмоидальные кривые концентрация-эффект получали с этими нормированными значениями с использованием 4-параметрического логистического уравнения (программное обеспечение IDBS ActivityBase), чтобы определить IC_{50} различных соединений.

Анализ выделенного аортального кольца крысы.

Самцов крыс массой приблизительно 225-250 г подвергали эвтаназии в соответствии с рекомендациями IACUC. Грудную аорту быстро удаляли и помещали в содержащий бикарбонатный буферный раствор холодный физиологический солевой раствор (PSS), содержащий 118,4 мМ NaCl, 4,6 мМ KCl, 1,2 мМ KH_2PO_4, 1,2 мМ $MgSO_4$, 1,9 мМ $CaCl_2$, 25,0 мМ $NaHCO_3$ и 10,1 мМ глюкозы. Прикрепленную соединительную ткань аккуратно удаляли, а кольца разрезали на ширину приблизительно 3 мм. Эндотелий удаляли из кольца, надевая его на рассекающий зонд и осторожно катая на фильтровальной бумаге, насыщенной PSS. Каждое кольцо отдельно устанавливали для регистрации изометрической силы с использованием шарнирно-неподвижных опор из нержавеющей стали в системе инкубатора тканевых культур DMT720MO (ADInstruments; одну шарнирно-неподвижную опору соединяли с датчиком силы, а другую шарнирно-неподвижную опору соединяли с микрометром) для контроля длины ткани и Power Lab Chart Pro 8/35 для преобразователя. Кольца закрепляли на шарнирно-неподвижных опорах в отдельных камерах объемом 8 мл, содержащих PSS, поддерживаемых при температуре 37°C и аэрированных с 95% O_2-5% CO_2. Механические ответы регистрировали с использованием системы PowerLab.

Кольца аорты постепенно растягивали в течение 2-часового периода уравновешивания до предварительной нагрузки 2 г, которая поддерживалась на протяжении всего эксперимента. В течение этого периода уравновешивания кольца стимулировали 20 мМ KCl для определения сократимости. Отсутствие эндотелия затем определяли путем сжимания колец с фенилэфрином (PE; 30 нМ) до тех пор, пока не достигали устойчивого состояния сокращения. Затем к каждому кольцу добавляли 1 мкМ ацетилхолина (Ach), чтобы вызвать релаксацию. Если наблюдалось расслабление, его снова осторожно терли для удаления оставшегося эндотелия. Затем кольца тщательно промывали до тех пор, пока натяжение не возвращалось к предварительной нагрузке 2 г до начала экспериментального протокола.

Кольца предварительно обрабатывали (20 мин) исследуемыми изделиями для определения влияния на исходное сокращение. Кривую концентрация-эффект для AII получали в отсутствие и в присутствии различных концентраций исследуемых соединений путем воздействия на кольцо увеличивающимися концентрациями гормона и определения сократительного ответа. Между концентрациями силе позволяли увеличиваться до уровня устойчивого состояния перед добавлением следующей концентрации (приблизительно 5 мин). Если никаких изменений в силе не обнаруживали после 5-минутного воздействия данной концентрации, вводили следующую более высокую концентрацию. После наивысшей концентрации добавляли 60 мМ KCl для оценки максимального сократительного ответа ткани.

Все определения силы делали, предполагая, что уровень силы на базовой линии равен нулю, а максимальная сила, достигаемая в присутствии только AII (контрольное кольцо), составляет 100%. Сила сообщается относительно этих уровней. Значения EC_{50} (концентрация AII или соединения, которая вызывает 50% максимального ответа в этой ткани) определяли с использованием четырехпараметрического логистического уравнения с использованием программного обеспечения EXCELFit. Относительное сокращение AII max/KCl также определяют, чтобы определить, влияет ли данное соединение на максимальное сокращение AII. Анализ графика Шильда выполняли для любых соединений, которые вызывали значительный сдвиг вправо от кривой концентрация-эффект AII.

Получение выделенного работающего сердца крысы.

Крыс Sprague-Dawley (250-300 г) подвергали анестезии кетамином/ксилазином (25 мг/кг/15 мг/кг в/м соответственно) и гепарином (200 ед/кг, в/в). После индукции анестезии трахею обнажали, интубировали и животное механически вентилировали комнатным воздухом. Производили торакотомию в середине грудины, а ребра отодвигали, чтобы обнажить сердце. Перикард удаляли, а аорту очищали от любой соединительной ткани. Вокруг аорты перед ее раздвоением накладывали шелковый шов. Нижнюю полую вену зажимали чуть выше диафрагмы, и канюлю быстро вставляли в аорту и закрепляли швом. При вентиляции сердце перфузировали in situ с помощью канюли посредством ретроградной перфузии аорты. Канюлю соединяли с резервуаром, содержащим насыщенный кислородом бикарбонатный буфер Кресба-Хенселейта следующего состава: 118 мМ NaCl, 4,0 мМ KCl, 0,4 мМ NaH_2PO_4, 1,1 мМ $MgCl_2$, 1,8 мМ $CaCl_2$, 22 мМ $NaHCO_3$, 5,0 мМ глюкозы, 0,038 мМ креатина и 2,0 мМ пировиноградная кислота при pH 7,4. После того как сердце было перфузировано, его осторожно вырезали из грудной клетки и переносили в аппарат изолированного сердца и перфузировали в режиме Лангендорфа буферным раствором при постоянном давлении (70 мм рт.ст.) и температуре (38 ± 0,2°C). Температуру окружающей среды вокруг препарата поддерживали посредством нагревания сосуда. В это время в левом предсердии делали небольшой разрез, в который вставляли и перевязывали другую канюлю. Этот нерабочий препарат запускали в течение 10 мин и затем преобразовывали в рабочую систему, переключая подачу перфузата из

аорты в левую канюлю предсердия при гидростатическом давлении 12 мм рт. ст. (предварительная нагрузка). Работающее сердце через аортальный клапан выбрасывало перфузат в канюлю аорты. Гидростатическое давление в канюле аорты поддерживали на уровне 70 мм рт. ст. (после нагрузки) на протяжении всей рабочей фазы. Катетер Миллара (840-4079) вставляли в левый желудочек для регистрации давления левого желудочка (LVP), сократительной способности (+ dp/dt макс) и расслабления миокарда (-dP/dt мин).

После 20-минутного периода уравновешивания сердца подвергали 10-минутной глобальной изотермической ишемии и 60-минутной постишемической реперфузии. Сердца случайным образом распределяли в одну из двух групп: (1) контроль (без соединения); (2) соединение, перфузированное в течение 60 мин после постишемического периода. Поток левого предсердия и аорты измеряли с помощью встроенных ультразвуковых датчиков потока; ударный объем оценивали с использованием аортального потока и частоты сердечных сокращений. Все измеренные данные сохраняли и анализировали с помощью систем физиологических платформ Modular и Ponemah PLUGSYS.

Исследование острой сердечной функции у крыс.

Хирургическая подготовка.

Самцов крыс Sprague Dawley (200-300 г) подвергали анестезии с помощью коктейля кетамина-ксилазина. Трахею интубировали и вентилировали кислородом комнатного воздуха. С левой стороны груди удаляли шерсть и дезинфицировали в соответствии со стандартной асептической процедурой. Крысу помещали на теплый хирургический стол и делали небольшой разрез на уровне 4-го и 5-го межреберного пространства. Карман нетугого кисетного шва, окружающий разрез, формировали с использованием викрилового шва с конической иглой, пронизанной через слои кожи и мышц. Проводили боковую торакотомию, идентифицировали область, содержащую левую нисходящую коронарную артерию, и шелковый шов 6-0 с конической иглой быстро наматывали под LAD и перманентно связывали двойным узлом. Инфаркт миокарда подтверждали побледнением ткани после перевязки сосудов. После закрытия кожно-мышечного слоя с использованием шовного ремня с эвакуацией пневмоторакса крысе давали обезболивающее средство, выдерживали в вытяжном колпаке в течение 24 ч и переносили обратно в корпус. Животных содержали в течение 4 недель после операции. Снижение сердечной функции каждого животного подтверждали ультразвуковой визуализацией до помещения в исследование.

В день исследования крыс подвергали анестезии 4% изофлураном, а хирургическую анестезию поддерживали 1,5-2% изофлураном. Левую бедренную артерию обнажали, выделяли и катетеризовали с помощью катетера давления Millar SPR-671 (1.4F), который продвигали в брюшную аорту для измерения кровяного давления в аорте. Правую яремную вену и правую общую сонную артерию обнажали через срединный разрез в передней части шеи. Правую яремную вену канюлировали с длиной PE50 для введения исследуемых веществ. Правую сонную артерию катетеризировали с помощью датчика давления-объема 2F Millar (модель SPR-838), который вводили в левый желудочек для измерения давления и проводимости левого желудочка сердца.

Гемодинамический анализ.

После завершения хирургической подготовки животным давали уравновеситься перед введением носителя или исследуемого изделия в течение приблизительно 10-15 мин. Животные без стабильной проводимости желудочков в течение этого периода уравновешивания не использовали. Носитель или соединения вводили путем внутривенной инфузии в течение 15 мин. В течение этого периода с помощью программного обеспечения LabChart 7 (AD Instruments, Colorado Springs, CO) измеряли и собирали следующие параметры: частоту сердечных сокращений, артериальное давление в аорте и желудочковое давление. Объем удара, сердечный выброс, петли объем-давление, + dP/dt и τ автоматически рассчитывали на основе собранных данных с помощью программного обеспечения. После инфузии калибровку физиологического раствора (для расчета параллельной проводимости, Vp) выполняли в соответствии с инструкциями производителя (AD Instruments). У одной крысы в конце эксперимента из брюшной полой вены забирали 3 мл крови на 0,1 мл гепарина (1000 ед/мл) и использовали для построения стандартной кривой зависимости объема от проводимости. Уравнение для линии, построенной через эти точки, использовали для расчета объема по данным проводимости, собранным во время эксперимента. Это уравнение использовали для расчета данных объема из данных о проводимости, собранных от последующих крыс, исследованных в тот день.

Статистический анализ для определения различий выполняли на данных, усредненных за весь 15-минутный период инфузии, с помощью t-критерия Стьюдента, сравнивающего данные о лечении носителем и соединением.

Ссылки

Abraham, D. M., R. T. Davis, C. M. Warren, L. Mao, B. M. Wolska, R. J. Solaro and H. A. Rockman (2016). "β-Arrestin mediates the Frank–Starling mechanism of cardiac contractility." Proceedings of the National Academy of Sciences **113**(50): 14426-14431.

Aplin, M., G. L. Christensen, M. Schneider, A. Heydorn, S. Gammeltoft, A. L. Kjølbye, S. P. Sheikh and J. L. Hansen (2007). "The Angiotensin Type 1 Receptor Activates Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2 by G Protein-Dependent and -Independent Pathways in Cardiac Myocytes and Langendorff-Perfused Hearts." Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology **100**(5): 289-295.

Bhatia, R. S., J. V. Tu, D. S. Lee, P. C. Austin, J. Fang, A. Haouzi, Y. Gong and P. P. Liu (2006). "Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study." New England Journal of Medicine **355**(3): 260-269.

Boerrigter, G., D. G. Soergel, J. D. Violin, M. W. Lark and J. C. Burnett (2012). "TRV120027, a Novel β-Arrestin Biased Ligand at the Angiotensin II Type I Receptor, Unloads the Heart and Maintains Renal Function When Added to Furosemide in Experimental Heart Failure." Circulation: Heart Failure **5**(5): 627-634.

Breton, B., É. Sauvageau, J. Zhou, H. Bonin, C. Le Gouill and M. Bouvier (2010). "Multiplexing of Multicolor Bioluminescence Resonance Energy Transfer." Biophysical Journal **99**(12): 4037-4046.

Brown, N. J. and D. E. Vaughan (1998). "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors." Circulation **97**(14): 1411-1420.

Dandona, P., S. Dhindsa, H. Ghanim and A. Chaudhuri (2006). "Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade." J Hum Hypertens **21**(1): 20-27.

De Witt, B. J., E. A. Garrison, H. C. Champion and P. J. Kadowitz (2000). "L-163,491 is a partial angiotensin AT1 receptor agonist in the hindquarters vascular bed of the cat." European Journal of Pharmacology **404**(1): 213-219.

Desai, A. S. and L. W. Stevenson (2012). "Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent?" Circulation **126**(4): 501-506.

Farsang, C. (2011). "Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk." Vascular Health and Risk Management **7**: 605-622.

Felker, G. M., J. Butler, S. P. Collins, G. Cotter, B. A. Davison, J. A. Ezekowitz, G. Filippatos, P. D. Levy, M. Metra, P. Ponikowski, D. G. Soergel, J. R. Teerlink, J. D. Violin, A. A. Voors and P. S. Pang (2015). "Heart Failure Therapeutics on the Basis of a Biased Ligand of the Angiotensin-2 Type 1 Receptor." Rationale and Design of the BLAST-AHF Study (Biased Ligand of the Angiotensin Receptor Study in Acute Heart Failure) **3**(3): 193-201.

Felker, G. M., J. Butler, S. P. Collins, G. Cotter, B. A. Davison, J. A. Ezekowitz, G. Filippatos, P. D. Levy, M. Metra, P. Ponikowski, D. G. Soergel, J. R. Teerlink, J. D. Violin, A. A. Voors and P. S. Pang (2015). "Heart Failure Therapeutics on the Basis of a Biased Ligand of the Angiotensin-2 Type 1 ReceptorRationale and Design of the BLAST-AHF Study (Biased Ligand of the Angiotensin Receptor Study in Acute Heart Failure)." JACC: Heart Failure **3**(3): 193-201.

Fonarow, G. C., W. G. Stough, W. T. Abraham, N. M. Albert, M. Gheorghiade, B. H. Greenberg, C. M. O'Connor, J. L. Sun, C. W. Yancy and J. B. Young (2007). "Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart FailureA Report From the OPTIMIZE-HF Registry." Journal of the American College of Cardiology **50**(8): 768-777.

Gales, C., R. V. Rebois, M. Hogue, P. Trieu, A. Breit, T. E. Hebert and M. Bouvier (2005). "Real-time monitoring of receptor and G-protein interactions in living cells." Nature Methods **2**(3): 177-184.

Gheorghiade, M., M. Vaduganathan, G. C. Fonarow and R. O. Bonow (2013). "Rehospitalization for Heart FailureProblems and Perspectives." Journal of the American College of Cardiology **61**(4): 391-403.

Go, A. S., D. Mozaffarian, V. L. Roger, E. J. Benjamin, J. D. Berry, W. B. Borden, D. M. Bravata, S. Dai, E. S. Ford, C. S. Fox, S. Franco, H. J. Fullerton, C. Gillespie, S. M. Hailpern, J. A. Heit, V. J. Howard, M. D. Huffman, B. M. Kissela, S. J. Kittner, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, D. Magid, G. M. Marcus, A. Marelli, D. B. Matchar, D. K. McGuire, E. R. Mohler, C. S. Moy, M. E. Mussolino, G. Nichol, N. P. Paynter, P. J. Schreiner, P. D. Sorlie, J. Stein, T. N. Turan, S. S. Virani, N. D. Wong, D. Woo and M. B. Turner (2013). "Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: A Report From the American Heart Association." Circulation **127**(1): e6-e245.

Gring, C. N. and G. S. Francis (2004). "A hard look at angiotensin receptor blockers in heart failure." Journal of the American College of Cardiology **44**(9): 1841-1846.

James, P. A., S. Oparil, B. L. Carter and et al. (2014). "2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8)." JAMA **311**(5): 507-520.

Kendall, R. T., E. G. Strungs, S. M. Rachidi, M.-H. Lee, H. M. El-Shewy, D. K. Luttrell, M. G. Janech and L. M. Luttrell (2011). "The β-Arrestin Pathway-selective Type 1A Angiotensin Receptor (AT1A) Agonist [Sar1,Ile4,Ile8]Angiotensin II Regulates a Robust G Protein-independent Signaling Network." Journal of Biological Chemistry **286**(22): 19880-19891.

Kim, K.-S., D. Abraham, B. Williams, J. D. Violin, L. Mao and H. A. Rockman (2012). "β-Arrestin-biased AT1R stimulation promotes cell survival during acute cardiac injury." American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology **303**(8): H1001-H1010.

Kitzman, D. W., W. C. Little, P. H. Brubaker and et al. (2002). "PAthophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure." JAMA **288**(17): 2144-2150.

Luft, F. C. (2002). "Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases." Current Opinion in Nephrology and Hypertension **11**(1): 59-66.

Main, J. (2005). "Atherosclerotic renal artery stenosis, ACE inhibitors, and avoiding cardiovascular death." Heart **91**(4): 548-552.

Mason, R. P., R. F. Jacob, R. Kubant, A. Jacoby, F. Louka, J. J. Corbalan and T. Malinski (2012). "Effects of angiotensin receptor blockers on endothelial nitric oxide release: the role of eNOS variants." British Journal of Clinical Pharmacology **74**(1): 141-146.

McMurray, J. J. V., M. Packer, A. S. Desai, J. Gong, M. P. Lefkowitz, A. R. Rizkala, J. L. Rouleau, V. C. Shi, S. D. Solomon, K. Swedberg and M. R. Zile (2014). "Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure." New England Journal of Medicine **371**(11): 993-1004.

Mederos y Schnitzler, M., U. Storch and T. Gudermann (2011). "AT1 receptors as mechanosensors." Current Opinion in Pharmacology **11**(2): 112-116.

Miura, S.-i., Y. Kiya, H. Hanzawa, N. Nakao, M. Fujino, S. Imaizumi, Y. Matsuo, H. Yanagisawa, H. Koike, I. Komuro, S. S. Karnik and K. Saku (2012). "Small molecules with similar structures exhibit agonist, neutral antagonist or inverse agonist activity toward angiotensin II type 1 receptor." PLOS ONE **7**(6): e37974.

Mozaffarian, D., E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett, M. J. Blaha, M. Cushman, S. de Ferranti, J.-P. Després, H. J. Fullerton, V. J. Howard, M. D. Huffman, S. E. Judd, B. M. Kissela, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, S. Liu, R. H. Mackey, D. B. Matchar, D. K. McGuire, E. R. Mohler, C. S. Moy, P. Muntner, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, G. Nichol, L. Palaniappan, D. K. Pandey, M. J. Reeves, C. J. Rodriguez, P. D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T. N. Turan, S. S. Virani, J. Z. Willey, D. Woo, R. W. Yeh and M. B. Turner (2015). "Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update: A Report From the American Heart Association." Circulation **131**(4): e29-e322.

Ong, H. T., L. M. Ong and J. J. Ho (2013). "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials." ISRN Cardiology **2013**: 478597.

Owan, T. E. and M. M. Redfield (2005). "Epidemiology of Diastolic Heart Failure." Progress in Cardiovascular Diseases **47**(5): 320-332.

Pang, P. S., J. Butler, S. P. Collins, G. Cotter, B. A. Davison, J. A. Ezekowitz, G. Filippatos, P. D. Levy, M. Metra, P. Ponikowski, J. R. Teerlink, A. A. Voors, D. Bharucha, K. Goin, D. G. Soergel and G. M. Felker (2017). Biased ligand of the angiotensin II type 1 receptor in patients with acute heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIB, dose ranging trial (BLAST-AHF)." European Heart Journal **00**(Epub): 1-10.

Perlman, S., C. M. Costa-Neto, A. A. Miyakawa, H. T. Schambye, S. A. Hjorth, A. C. M. Paiva, R. A. Rivero, W. J. Greenlee and T. W. Schwartz (1997). "Dual agonistic and antagonistic

property of nonpeptide angiotensin AT1 ligands: susceptibility to receptor mutations." Molecular Pharmacology **51**(2): 301-311.

Perlman, S., H. T. Schambye, R. A. Rivero, W. J. Greenlee, S. A. Hjorth and T. W. Schwartz (1995). "Non-peptide Angiotensin Agonist: Functional and molecular interaction with the AT1 receptor." Journal of Biological Chemistry **270**(4): 1493-1496.

Quoyer, J., J. M. Janz, J. Luo, Y. Ren, S. Armando, V. Lukashova, J. L. Benovic, K. E. Carlson, S. W. Hunt and M. Bouvier (2013). "Pepducin targeting the C-X-C chemokine receptor type 4 acts as a biased agonist favoring activation of the inhibitory G protein." Proceedings of the National Academy of Sciences **110**(52): E5088-E5097.

Rajagopal, K., E. J. Whalen, J. D. Violin, J. A. Stiber, P. B. Rosenberg, R. T. Premont, T. M. Coffman, H. A. Rockman and R. J. Lefkowitz (2006). "β-Arrestin2-mediated inotropic effects of the angiotensin II type 1A receptor in isolated cardiac myocytes." Proceedings of the National Academy of Sciences **103**(44): 16284-16289.

Ravenni, R., J. F. Jabre, E. Casiglia and A. Mazza (2011). "Primary stroke prevention and hypertension treatment: which is the first-line strategy?" Neurology International **3**(2): e12.

Satomura, H., H. Wada, K. Sakakura, N. Kubo, N. Ikeda, Y. Sugawara, J. Ako and S.-i. Momomura "Congestive heart failure in the elderly: Comparison between reduced ejection fraction and preserved ejection fraction." Journal of Cardiology **59**(2): 215-219.

Soergel, D., R. A. Subach, I. E. James, C. L. Cowan, M. Gowen and M. Lark (2013). "TRVO27, a beta-arrestin biased ligand at the angiotensin 2 type 1 receptor, produces rapid, reversible changes in hemodynamics in patients with stable systolic heart failure." Journal of the American College of Cardiology **61**(10_S).

Soergel, D. G., R. A. Subach, C. L. Cowan, J. D. Violin and M. W. Lark (2013). "First Clinical Experience with TRV027: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Volunteers." The Journal of Clinical Pharmacology **53**(9): 892-899.

Staessen, J. A., Y. Li, L. Thijs and J.-G. Wang (2005). "Blood Pressure Reduction and Cardiovascular Prevention: An Update Including the 2003-2004 Secondary Prevention Trials." Hypertens Res **28**(5): 385-407.

Stephane Angers, Ali Salahpour and M. Bouvier (2002). "Dimerization: An Emerging Concept for G Protein–Coupled Receptor Ontogeny and Function." Annual Review of Pharmacology and Toxicology **42**(1): 409-435.

Tang, W., R. T. Strachan, R. J. Lefkowitz and H. A. Rockman (2014). "Allosteric Modulation of β-Arrestin-biased Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling by Membrane Stretch." Journal of Biological Chemistry **289**(41): 28271-28283.

Thomsen, W., J. Frazer and D. Unett (2005). "Functional assays for screening GPCR targets." Current Opinion in Biotechnology **16**: 655-665.

Violin, J. D., S. M. DeWire, D. Yamashita, D. H. Rominger, L. Nguyen, K. Schiller, E. J. Whalen, M. Gowen and M. W. Lark (2010). "Selectively Engaging β-Arrestins at the Angiotensin II Type 1 Receptor Reduces Blood Pressure and Increases Cardiac Performance." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **335**(3): 572-579.

Wei, H., S. Ahn, S. K. Shenoy, S. S. Karnik, L. Hunyady, L. M. Luttrell and R. J. Lefkowitz (2003). "Independent β-arrestin 2 and G protein-mediated pathways for angiotensin II activation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2." Proceedings of the National Academy of Sciences **100**(19): 10782-10787.

Yancy, C. W., M. Jessup, B. Bozkurt, J. Butler, D. E. Casey, M. H. Drazner, G. C. Fonarow, S. A. Geraci, T. Horwich, J. L. Januzzi, M. R. Johnson, E. K. Kasper, W. C. Levy, F. A. Masoudi, P. E. McBride, J. J. V. McMurray, J. E. Mitchell, P. N. Peterson, B. Riegel, F. Sam, L. W. Stevenson, W. H. W. Tang, E. J. Tsai and B. L. Wilkoff (2013). "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive SummaryA Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." Journal of the American College of Cardiology **62**(16): 1495-1539.

Zhao, X., A. Jones, K. R. Olson, K. Peng, T. Wehrman, A. Park, R. Mallari, D. Neblasca, S. W. Young and S.-H. Xiao (2008). "A Homogeneous Enzyme Fragment Complementation-Based β-Arrestin Translocation Assay for High-Throughput Screening of G-Protein-Coupled Receptors." Journal of Biomolecular Screening **13**(8): 737-747.

Соединения исследовали в описанных выше анализах со следующими результатами:

Номер примера	β-аррестин2 DiscoveRx	β-аррестин2 DiscoveRx
1	15,5	44,1
2	19,8	21,8
3	21,2	22,9
4	7,5	48,9
5	14,5	30,9
6	14,1	27,0
7	14,4	21,6
8	6,0	42,2
9	3,7	66,7

10	1,4	60,3
11	9,9	36,3
12	6,3	21,4
13	12,9	24,8
14	10,3	20,8
15	22,6	14,9
16	59,8	17,1
17	15,7	11,9
18	139,9	54,2
19	7,5	57,9
20	4,9	38,7
21	22,1	21,1
22	10,3	14,8
23	54,1	26,8
24	13,4	24,1
25	15,9	23,1
26	10,8	25,0
27	205,8	10,6
28	321,7	11,9
29	8,6	29,8
30	4,9	48,0
31	33,9	55,1
32	34,3	86,1
33	9,7	29,9
34	40,3	35,6
35	64,0	28,2
39	33,1	23,3
40	9,3	36,4
45	24,6	60,3
46	32,0	45,1
47	10,1	24,5
48	106,3	20,6

49	10,9	47,6
50	10,9	21,8
51	21,2	21,1
52	5,5	5,0
53	2,6	39,4
54	5,9	39,5
55	9,3	44,9
56	58,3	20,8
57	16,6	26,3
58	86,2	12,7
59	12,5	29,5
60	53,7	33,5
61	31,5	43,7
62	15,1	50,0
63	10,2	26,1
64	6,9	67,8
65	27,3	31,0
66	5,8	25,8
67	19,3	30,9
69	376,0	8,5
70	13,1	58,7
71	17,4	46,8
72	22,6	63,6
73	107,9	26,4
74	390,6	3,9
75	543,2	7,1
76	840,2	13,2
77	60,2	21,1
78	19,9	50,0
79	285,9	31,7
80	73,4	33,5
81	38,3	17,6

82	95,7	16,8
83	23,9	40,5
84	91,6	35,3
85	18,2	16,9
86	158,8	38,0
87	42,5	16,7
88	8,1	22,1
89	49,4	22,5
90	55,4	23,2
91	60,6	22,6
93	7,9	32,6
94	13,1	35,9
95	137,3	21,0
96	12,6	33,0
97	15,1	34,3
98	18,8	72,9
99	32,4	6,3
100	28,8	12,7
101	30,0	21,4
102	44,4	41,0
103	111,7	8,8
104	116,1	9,1
105	16,0	31,0
106	17,6	6,3
107	26,7	24,6
108	42,3	38,8
109	19,6	17,4
110	35,9	26,9
111	6,4	63,3
112	124,4	33,4
113	14,9	66,3
114	49,9	46,5

115	13,3	30,8
116	14,1	42,1
117	74,0	30,6
118	66,0	50,0
119	47,5	51,4
120	12,5	44,5
121	302,4	47,4
122	16,1	33,8
123	9,7	4,9
124	64,9	28,1
125	45,3	16,6
126	5,3	17,3
128	25,7	14,5
129	33,5	12,9
130	21,9	31,2
131	13,7	19,1
132	87,2	14,1
133	5,7	18,0
134	73,5	40,3
135	13,7	38,6
136	4,9	43,2
137	>100000	
138	13,4	27,9
139	10,5	50,1
140	9,7	22,1
141	13,5	31,5
142	27,5	22,7
143	8,4	47,4
144	12,3	33,3
145	27,3	36,3
146	31,6	34,0
147	107,1	23,0

148	103,2	34,8
149	38,9	55,2
150	13,7	45,6
151	76,4	44,3
152	11,6	28,6
153	28,7	19,6
154	14,1	48,7
155	40,8	32,0
156	85,1	19,9
157	30,3	44,7
158	191,1	41,6
159	51,4	44,0
160	87,8	50,2
161	88,5	40,7
162	147,3	31,9
163	69,2	34,6
164	76,0	58,7
165	56,8	45,7
166	23,1	47,5
167	36,0	78,8
168	352,4	34,5
169	110,7	50,1
170	170,2	63,4
171	33,5	38,6
172	196,5	27,1
175	6,0	37,0
176	31,8	32,0
177	11,8	52,2
178	7,1	75,6
179	40,7	58,3
180	51,9	40,4
181	48,0	88,8

182	84,9	74,2
183	66,2	36,2
184	31,0	51,2
185	138,8	48,9
186	11,8	55,6
187	44,4	34,0
188	41,7	53,3
189	9,2	53,0
190	137,7	57,0
191	20,7	53,0
192	94,3	45,1
193	52,2	60,7
194	63,2	36,6
195	694,3	77,6
196	3015,8	50,4
197	282,3	20,2
198	122,1	33,0
199	273,0	34,2
200	708,9	25,1
201	348,2	7,0
202	1114,0	19,4
203	161,8	32,3
204	26,4	42,4
205	31,8	42,2
206	11,1	21,2
207	11,5	23,1
208	20,8	44,8
209	45,9	49,6
210	8,6	48,4
211	96,8	21,2
212	10,1	11,2
213	215,3	27,3

214	76,1	74,1
215	5,1	46,1
216	9,6	33,4
217	4,6	70,3
218	45,9	21,5
219	35,2	21,6
222	56,9	42,7
225	29,0	35,4
226	242,3	17,5
227	32,0	51,6
228	30,4	32,1
229	39,0	24,0
230	63,1	16,7
231	28,7	36,8
232	16,9	41,5
233	10,5	59,2
234	9,2	59,9
235	56,6	56,0
236	12,5	60,8
237	55,3	62,3
238	198,1	22,4
239	5,4	59,1
240	48,6	42,0
241	41,5	44,3
243	22,4	37,7
244	96,5	34,7
245	114,7	75,5
246	234,2	38,3
247	6,9	30,8
248	26,5	18,2
249	23,8	34,2
250	23,0	43,9

251	33,6	20,2
252	34,3	15,8
253	31,2	37,2
254	35,8	26,9
255	122,8	26,3
257	9,0	34,9
258	23,1	35,2
259	12,9	80,6
260	51,7	36,4
261	136,6	17,3
262	19,9	50,8
264	19,2	52,9
265	30,1	53,4
266	64,3	75,8
267	9,8	62,5
268	628,3	39,8
269	6542,6	14,2
270	6551,9	28,6
271	383,7	45,5
272	16,5	43,5
273	21,4	39,3
274	251,4	37,5
275	26,6	50,9
276	50,0	50,9
277	36,1	46,0
278	45,1	51,9
279	189,8	33,7
280	904,4	35,2
281	41,6	47,4
283	44,5	57,5
284	21,1	62,7
285	66,4	24,8

286	113,1	35,8
287	175,2	30,5
288	185,8	29,6
289	48,2	51,1
290	88,5	30,7
291	134,4	10,0
292	177,0	32,1
293	186,9	40,4
294	87,3	28,9
295	47,5	60,3
296	127,9	41,8
297	142,2	30,5
298	277,5	31,3
299	7,7	83,0
302	10,2	61,1
303	42,3	58,9
305	25,5	69,3
308	29,1	51,8
309	4,1	80,4
310	14,9	51,4
311	3,9	77,6
312	22,5	79,9
313	28,1	46,1
314	3,5	66,8
315	242,3	21,5
316	53,0	51,6
317	87,2	51,5
318	47,5	54,6
319	71,1	49,0
320	40,7	55,7
321	56,8	83,4
322	39,2	33,7

323	22,2	43,2
324	17,4	55,2
326	9,5	45,9
327	9,4	64,2
328	801,8	51,8
329	7,1	77,6
330	13,2	57,8
331	13,2	44,5
332	24,1	30,6
333	10,0	67,8
334	10,8	73,5
335	36,1	22,7
336	16,4	61,4
337	40,6	85,6
338	17,8	68,9
339	10,6	58,0
345	18,1	44,8
346	13,0	44,5
347	57,2	26,8
348	7,3	50,9
349	69,2	24,8
350	8,3	47,0
351	18,0	45,4
352	234,3	35,7
353	55,0	22,4
354	59,9	48,3
355	8,6	42,4
356	27,3	41,5
357	19,6	41,8
358	10,1	40,2
359	17,4	43,5
360	29,2	37,2

361	97,8	29,3
362	123,3	49,8
363	10,7	46,2
364	23,2	30,3
365	46,2	39,7
366	11,1	37,0
367	5,7	35,9
368	59,8	39,1
369	174,4	30,9
370	16,3	26,8
371	5,7	40,8
372	58,8	41,7
373	14,2	29,5
374	10,5	44,3
375	89,7	35,8
376	18,5	22,1
377	49,5	39,0
378	106,9	15,7
379	21,2	30,2
380	59,2	43,1
381	343,8	37,4
382	13,2	27,6
383	70,4	22,8
384	8,0	49,3
385	31,4	35,4
386	8,4	27,3
387	16,6	32,8
388	44,7	71,7
389	91,8	26,7
390	11,8	53,5
391	45,8	23,3
392	45,2	29,2

393	9,1	41,2
394	365,3	59,1
395	16,1	54,1
396	5,0	57,8
397	78,2	46,5
398	12,7	53,6
399	13,4	45,8
400	149,8	40,4
401	544,3	43,7
402	9,9	57,0
403	14,2	61,4
404	9,6	38,6
405	57,5	32,8
406	9,0	33,9
407	173,4	24,6
408	23,3	32,5
409	59,3	50,6
410	26,9	41,9
411	30,9	56,4
412	11,7	64,1
413	21,8	16,3
414	166,3	21,5
415	110,8	29,3
416	18,0	29,5
417	5,9	39,6
418	67,8	31,2
419	120,7	33,9
420	6,5	73,6
421	9,4	38,5
422	68,7	26,7
423	22,9	22,8
424	99,3	28,6

425	27,3	54,2
426	34,2	52,5
427	89,9	19,6
430	33,2	55,2
431	194,3	26,0
432	40,1	42,9
433	59,1	49,6
434	72,0	40,9
435	1407,3	19,1
436	993,5	31,2
437	3916,7	26,4
438	20,4	41,7
439	108,5	26,4
440	241,2	13,6
441	100,6	39,3
442	104,7	10,9
443	124,4	36,5
444	125,2	36,3
445	37,7	61,2
446	179,3	29,8
447	294,7	35,0
448	160,5	20,8
449	263,0	17,8
450	479,4	23,1
451	23,3	11,4
452	8,1	36,1
453	31,4	59,5
454	22,7	11,2
455	46,8	14,4

Номер примера	BRET β-аррестина2 при высокой экспрессии AT1R, EC_{50} (нМ)	BRET β-аррестина2 при высокой экспрессии AT1R Ymax (%)
1	7,2	86,9
2	11,3	74,2
3	14,9	79,6
4	3,8	95,4
5	16,0	76,2
6	51,0	73,5
7	37,4	60,0
8	4,1	93,0
9	5,6	87,8
10	1,4	86,9
11	22,0	79,2
12	9,0	83,6
13	11,5	53,8
16	24,7	69,9
19	2,4	89,8
20	4,3	85,5
21	51,4	64,0
22	33,7	57,1
23	170,5	66,3
24	13,5	73,1
25	19,8	74,5
27	89,5	20,1
29	11,3	82,7
30	5,6	87,5

Номер примера	BRET β-аррестина2 при высокой экспрессии AT1R, EC_{50} (нМ)	BRET β-аррестина2 при высокой экспрессии AT1R Ymax (%)
31	58,2	85,5
32	5,1	91,6
33	16,5	83,0
34	50,6	68,4
35	147,7	76,7
39	18,8	37,9
40	14,0	84,6
45	34,7	92,2
46	13,1	84,8
47	14,7	56,6
48	40,6	43,8
49	11,2	78,3
50	16,8	64,9
51	99,0	43,8
52	30,7	23,4
53	5,4	90,6
54	5,7	89,7
56	48,9	63,0
57	15,2	66,3
58	190,3	46,2
59	14,0	52,1
60	19,6	85,8
61	16,1	81,4
63	7,5	76,6

64	1,9	92,5
69	1504,5	10,3
70	7,1	94,7
71	23,3	86,6
72	33,2	85,8
74	>100000	3,2
75	1124,5	53,9
77	90,6	77,1
78	15,0	94,3
82	142,5	49,6
83	52,1	87,3
84	36,4	88,9
85	10,5	88,3
87	451,2	29,1
90	27,7	77,7
93	7,5	82,8
94	20,8	76,8
96	12,9	77,6
97	31,1	79,7
98	20,3	86,6
99	144,4	9,6
100	155,1	19,4
102	99,6	71,6
104	345,8	23,4
105	28,9	58,0
106	138,2	12,4
107	225,9	54,3
109	73,1	59,9
112	30,6	78,5
114	11,9	89,2
117	94,2	35,0
121	431,1	98,0
122	17,5	94,3
123	65,3	20,6
124	137,8	32,6
125	300,0	15,1
126	47,1	65,1
127	23,6	82,7
128	132,9	11,0
129	240,0	40,7
130	26,1	80,0
131	49,0	42,5
132	496,2	22,0
133	38,4	69,0
134	157,7	77,0
135	28,7	94,8
136	9,9	94,2
137	35,3	12,2
138	56,9	73,2
139	11,2	95,0
141	10,0	88,6
142	59,2	82,9
143	8,2	94,6
144	26,8	104,0
145	64,4	81,5
146	38,2	85,6
147	126,5	66,6
148	90,4	72,8
149	24,1	85,7
175	5,2	93,0
176	25,5	79,1
177	4,0	91,8
178	4,8	89,3
179	20,7	90,6
180	50,8	85,3
181	4,8	94,1
182	7,0	90,4
183	62,9	90,0
184	14,7	85,9
185	149,1	86,7
190	83,6	88,8
195	100,6	87,0
196	617,8	83,3
198	428,3	95,8
199	223,1	88,5
200	1777,7	54,3
202	1620,6	52,0
203	123,8	79,1
204	3,6	85,9
205	4,8	92,1
206	15,8	57,9
207	22,0	74,8
208	6,0	103,1
209	7,2	90,6
210	9,0	88,2
211	67,0	80,2
212	10,6	29,2
213	92,9	89,9
214	4,2	86,5
225	10,9	82,1
226	348,4	35,0
227	7,4	87,8
228	31,9	93,1
229	25,7	82,1
230	61,2	53,5
234	3,4	93,3

235	29,6	89,5
236	3,6	93,3
237	16,3	84,4
238	280,7	62,6
245	4,9	88,8
247	13,8	74,4
248	14,0	79,5
249	8,0	80,3
250	3,8	79,8
251	10,6	57,2
252	29,4	41,4
253	17,9	85,3
254	20,0	75,6
255	24,3	80,2
257	10,0	87,3
258	41,5	75,7
259	6,9	83,2
260	7,8	87,9
261	40,0	62,3
268	1034,6	73,8
269	30667,7	58,7
270	12881,4	74,3
271	560,9	80,3
272	15,2	84,0
273	23,2	88,1
274	279,1	82,5
275	21,5	71,5
276	77,9	73,6
277	28,9	79,4
278	13,0	87,2
279	209,6	82,6
280	699,5	75,7
281	10,5	93,1
283	22,8	88,5
284	33,0	92,9
285	57,3	33,4
286	47,1	45,3
287	54,1	45,9
288	474,3	69,2
289	13,0	85,2
290	67,3	31,2
291	1645,6	9,6
292	72,2	36,5
293	135,8	70,2
294	150,0	24,7
295	14,0	92,5
296	68,8	79,9
297	327,4	74,5
298	269,7	68,8
311	1,5	92,0
312	2,6	91,8
313	7,7	92,9
314	5,8	90,3
315	1838,6	29,1
316	46,2	97,5
317	319,3	39,8
318	131,6	93,9
320	172,6	86,8
321	108,2	86,7
322	8,4	80,9
329	2,8	91,4
345	17,9	92,0
346	7,1	92,1
347	172,5	48,8
348	34,3	85,4
349	117,3	67,6
350	15,6	94,3
351	38,9	89,6
352	290,0	62,2
353	65,5	49,1
354	19,3	99,5
355	23,3	92,5
356	17,7	84,7
357	23,4	72,5
358	21,4	88,8
359	15,3	90,8
360	35,1	75,0
361	127,7	61,3
362	26,4	97,0
363	23,8	100,4
364	50,5	79,4
365	35,9	82,7
366	27,4	78,7
367	17,6	63,3
368	32,5	82,6
369	73,3	73,8
370	45,3	85,5
371	11,0	94,4
372	44,8	78,9
373	38,5	71,4
374	13,4	94,4
375	89,4	55,7
376	45,5	44,2
377	25,4	80,9
378	238,3	26,3
379	56,3	72,7

380	35,0	76,0
381	828,2	73,9
382	47,1	67,5
383	308,7	66,3
384	6,9	83,8
385	57,1	87,0
386	45,2	66,7
387	18,2	81,9
388	4,6	96,2
389	188,5	35,3
390	24,4	95,3
391	11,7	78,3
392	17,2	79,1
393	12,0	86,1
394	37,3	94,9
395	20,4	92,4
396	6,4	88,8
397	80,9	87,9
398	13,4	91,0
399	7,2	92,1
400	171,9	88,3
401	255,8	74,5
402	17,9	77,8
403	9,2	88,6

404	14,3	89,7
405	42,0	95,8
406	10,6	97,5
409	73,2	88,7
410	82,1	69,7
413	55,6	47,5
414	504,6	36,4
415	206,2	26,8
416	114,8	69,0
423	26,0	73,3
424	67,8	76,7
430	70,4	78,9
431	1593,1	92,7
432	163,0	88,4
433	115,4	92,4
434	316,1	96,6
435	305,4	12,3
436	13566,5	58,0
437	167,6	16,4
438	34,8	74,6
439	116,6	35,8
440	28291,3	50,1
441	57,0	64,3
442	302,8	17,2

443	153,4	83,9
444	146,8	46,5
445	9,8	91,3
446	143,7	84,3
447	335,8	63,1
448	598,6	58,5
449	345,3	30,1
450	307,5	77,6
451	13667,2	44,8
452	33,8	84,6
453	13,0	95,9
454	56,2	18,4

Номер примера	BRET β-аррестина2 при низкой экспрессии AT1R, EC_{50} (нМ)	BRET β-аррестина2 при низкой экспрессии AT1R, Ymax (%)
1	29,5	61,8
2	11,0	15,2
3	24,2	30,6
4	8,2	69,3
5	12,1	22,9
8	5,4	80,5
9	9,4	80,3
10	2,4	86,8
11	35,3	16,9
14	>10000	
19	12,1	73,7
20	12,2	59,5
24	13,9	21,6
25	32,9	10,1
29	18,9	42,2
30	14,5	72,9
31	84,7	42,4
32	12,5	80,9
33	26,7	27,5
53	14,0	61,8
56	54,0	14,2
57	19,9	8,9
59	>10000	
60	93,3	39,4
61	108,3	38,2
62	3,7	74,7
63	26,5	59,3

64	3,1	98,7
65	23,6	54,5
66	16,6	39,4
67	14,5	40,7
68	15,3	91,1
72	58,2	44,4
78	37,5	85,0
79	464,4	21,1
80	30,4	29,8
81	38,3	16,3
83	152,1	43,1
91	>10000	
92	309,2	66,5
110	95,5	22,1
111	14,7	80,7
112	174,3	39,3
113	9,8	88,6
114	36,6	57,2
115	16,8	53,3
116	17,2	81,9
117	>100000	
118	172,6	78,7
119	53,9	63,9
120	34,3	50,1
122	30,8	31,6
127	17,3	29,5
129	>10000	

133	>10000	
138	>10000	
139	41,4	83,5
141	40,4	58,9
146	52,6	35,0
147	109,2	26,1
148	140,7	17,7
149	82,7	42,1
150	76,9	65,7
151	419,2	42,5
152	21,8	47,9
153	54,1	34,1
154	63,9	82,9
155	42,7	31,4
156	250,1	22,1
157	61,1	86,5
159	40,3	64,9
160	98,5	74,5
161	46,3	54,4
162	372,7	41,9
163	91,8	45,7
164	159,6	85,0
165	281,3	69,1
166	64,5	81,0
167	58,3	97,4
168	997,9	26,5
169	270,9	59,9

170	590,4	65,3
171	68,4	67,5
172	>10000	
173	80,4	81,8
174	634,1	25,0
175	10,7	73,1
176	30,6	17,8
177	11,5	84,1
178	19,4	80,7
179	61,4	55,4
180	178,3	66,3
181	15,7	89,4
182	26,3	73,5
183	137,9	54,6
186	22,8	80,0
187	180,9	45,4
188	24,6	82,4
189	49,2	77,2
190	154,1	72,1
191	76,0	75,5
192	127,2	22,6
193	132,9	92,2
194	294,8	53,2
195	281,9	73,0
196	1700,3	45,2
197	>10000	
204	9,8	37,1

205	21,3	72,2
208	26,4	67,5
209	50,0	80,0
210	28,4	49,5
214	15,9	100,6
215	4,1	77,5
216	6,6	67,3
217	3,0	102,6
218	>10000	
219	33,2	33,6
220	36,0	63,8
221	158,7	32,4
222	98,5	33,8
223	9,2	54,5
224	7,6	60,6
225	187,0	51,8
227	31,4	86,1
228	209,9	66,6
230	140,2	10,1
231	98,8	85,7
232	101,4	34,1
233	9,7	107,9
234	12,2	96,5
235	128,6	67,0
236	17,3	107,0
237	111,8	71,7
239	9,0	112,7

240	344,8	62,0
241	50,2	60,8
242	28,2	92,5
243	71,5	58,2
244	111,0	55,8
245	24,1	83,8
246	916,2	52,2
247	22,7	17,7
250	11,0	49,2
251	8,2	19,0
253	46,0	42,3
254	59,1	37,6
255	87,8	36,3
256	34,5	77,4
257	29,1	44,2
258	81,9	27,3
259	38,8	71,7
260	49,9	53,5
262	14,3	71,5
264	12,9	87,4
265	18,9	98,5
266	5,7	105,1
267	8,2	102,1
295	39,0	46,3
299	4,7	104,3
300	12,8	70,3
301	14,8	87,0

302	14,9	84,2
303	38,2	81,7
304	38,3	81,2
305	90,3	91,5
306	133,5	99,3
307	962,0	27,1
309	6,5	109,1
310	10,9	109,0
311	4,2	80,0
312	5,8	71,0
313	21,5	62,6
314	36,6	78,7
322	9,7	31,7
323	24,4	41,2
324	63,2	71,8
325	201,3	59,5
326	24,7	42,4
327	33,0	39,7
330	16,7	44,6
331	8,4	45,3
332	12,1	18,9
333	11,3	33,9
334	5,9	73,1
335	6,0	21,1
336	12,4	37,6
337	631,1	96,2
338	16,3	81,2

339	12,8	40,4
340	5,8	64,3
341	12,2	54,7
342	3,6	78,7
343	26,2	47,0
344	767,3	52,1
346	11,1	49,8
384	10,8	29,2
388	26,7	98,4
390	97,0	53,7
391	11,0	29,6
396	14,1	52,9
404	69,4	54,7
410	98,2	23,0
418	154,2	27,1
419	85,2	21,5
424	35,3	19,7
425	47,4	35,0
426	49,6	40,7
427	>10000	6,5
428	121,9	12,1
445	36,0	92,0
455	181,7	13,2
456	1965,2	26,7
457	993,4	35,1
458	385,3	52,4
459	1241,1	18,9

Номер примера	IP-1, EC_{50} (нМ)	IP-1, Ymax (%)
1	20,7	18,7
2	71,8	13,1
3	45603,6	29,9
4	19,0	9,8
5	23,8	15,1
6	14,6	4,9
7	83,9	9,2
8	6,0	6,9
9	8,7	7,1
10	5,0	14,4
11	17,8	3,8
12	>1000	
13	>1000	
14	14,5	8,1
15	21,7	2,4
16	55,3	3,6
17	8,7	3,3
18	499,1	15,4
19	27,4	12,2
20	12,8	9,9
21	77,3	6,9
22	34,4	2,4
23	211,0	7,3
24	20,7	14,5
25	40,8	6,7
26	24,2	7,5
27	>100000	
28	3779,3	2,3
29	38,7	12,1
30	15,9	12,3

31	233,8	12,3
32	38,4	10,8
33	80,8	3,3
34	177,8	3,8
35	>50000	
39	126,1	4,8
40	11,9	8,5
45	14,4	14,5
46	354,8	15,4
47	6,2	3,8
48	356,7	10,0
49	21,0	4,2
50	132,1	6,7
51	92,1	3,7
52	>1000	
53	7,9	5,8
54	10,5	7,0
55	26,8	6,8
56	>100000	
57	>100000	
58	426,5	3,1
59	21,9	10,4
60	83,1	5,3
61	150,3	9,8
62	29,0	22,7
63	51,3	21,4
64	23,2	30,8
65	62,7	12,2
66	8,5	6,9
67	26,5	10,2
69	>100000	

70	>50000	
71	48592,6	11,8
72	92,0	8,5
73	5940,0	11,6
74	>100000	
75	>100000	
76	>100000	
77	203,6	7,1
78	79,5	37,8
79	498,6	9,4
80	425,2	14,6
81	>100000	
82	>100000	
83	26,9	9,0
84	126,1	6,6
85	>100000	
86	>100000	
87	42,0	7,2
88	>100000	
89	>100000	
90	39,8	6,0
91	>100000	
92	1395,2	51,1
93	21,2	5,4
94	32,7	9,0
95	248,9	6,3
96	28,7	5,3
97	47,3	7,3
98	26,7	6,6
99	>100000	
100	49,9	6,1

101	>100000	
102	723,5	3,8
103	>100000	
104	>100000	
105	>100000	
106	>100000	
107	>100000	
108	219,5	12,8
109	>100000	
110	108,3	9,0
111	12,6	15,7
112	284,4	7,7
113	83,5	17,8
114	121,9	8,3
115	39,3	13,6
116	39,7	15,1
117	>100000	
118	154,8	17,1
119	108,3	18,4
120	75,3	20,7
121	367,7	7,2
122	35,4	5,5
123	>100000	
124	>100000	
125	>100000	
126	>100000	
128	>100000	
129	119,1	2,0
130	108,3	5,9
131	>100000	
133	>100000	

134	101,6	4,0
135	>100000	
136	14,4	18,1
137	>100000	
138	54,1	6,3
139	19,2	16,8
140	26,1	4,5
141	>100000	
142	140,1	4,8
143	18,3	5,2
144	>100000	
145	57,1	3,1
146	76,2	8,3
147	177,5	3,6
148	310,7	6,1
149	142,7	7,5
150	20,7	17,2
151	606,5	14,0
152	30,7	7,0
153	228,9	6,0
154	40,6	14,4
155	>100000	
156	189,0	7,2
157	60,1	11,4
158	214,4	8,6
159	78,1	11,3
160	132,1	15,8
161	203,3	14,2
162	234,6	8,9
163	180,7	7,8
164	231,4	17,3

165	191,9	17,7
166	103,3	14,8
167	165,2	32,4
168	825,5	13,8
169	484,0	14,5
170	468,7	13,2
171	8124,9	68,1
172	782,4	9,4
175	12,8	24,1
176	48,9	9,8
177	112,5	22,9
178	21,5	20,8
179	81,7	12,2
180	226,5	27,5
181	78,4	6,1
182	131,7	6,6
183	200,3	14,1
184	109,6	12,0
185	203,6	13,8
186	85,9	22,2
187	103,7	16,1
188	172,8	24,2
189	18,4	12,7
190	485,2	17,5
191	118,2	29,9
192	223,3	11,1
193	132,4	25,0
194	213,7	14,5
195	357,9	5,3
196	868,9	12,1
197	492,6	5,7

198	645,9	14,6
199	713,4	9,3
200	2718,8	11,4
201	453,9	5,6
202	2935,9	5,7
203	5366,6	34,9
204	66,8	14,4
205	70,2	16,7
206	35,4	4,8
207	39,1	2,5
208	105,8	19,9
209	110,3	25,5
210	82,7	14,8
211	234,9	8,7
212	20,1	3,8
213	861,6	6,9
214	89,6	50,0
215	17,6	17,3
216	29,1	10,6
217	22,5	21,8
218	33,3	4,6
219	117,5	6,9
222	187,3	4,9
225	25,2	7,0
226	499,4	6,7
227	268,5	9,8
228	146,7	13,0
229	195,5	6,7
230	340,4	12,7
231	30,1	8,4
232	60,0	7,5

233	31,3	10,2
234	19,3	18,8
235	213,1	14,9
236	48,2	19,2
237	79,7	13,7
238	1255,5	9,6
239	30,7	34,2
240	122,4	14,1
241	150,3	12,8
243	52,0	14,7
244	200,7	11,0
245	89,4	12,7
246	281,4	4,8
247	>100000	
248	81,7	6,8
249	70,5	17,6
250	50,5	28,9
251	182,5	10,9
252	144,2	8,8
253	133,2	18,7
254	176,5	30,0
255	471,1	7,8
257	28,3	10,7
258	42,8	15,1
259	21,1	9,9
260	174,7	18,5
261	781,8	11,5
262	37,9	8,6
264	42,8	15,1
265	29,2	15,6
266	26,1	17,7

267	36,6	10,9
268	1093,8	7,0
269	>100000	
270	4681,8	6,7
271	589,7	2,9
272	>100000	
273	154,6	3,3
274	1491,5	3,5
275	>100000	
276	400,8	3,5
277	>100000	
278	1208,5	2,1
279	>100000	
280	2865,4	3,8
281	231,7	3,2
283	155,0	4,2
284	151,2	7,5
285	1535,4	7,9
286	301,7	5,3
287	>100000	
288	>100000	
289	546,5	4,3
290	502,5	4,7
291	>100000	
292	>100000	
293	1240,6	8,5
294	427,2	5,4
295	216,9	7,2
296	619,2	11,0
297	620,5	6,6
298	957,7	5,8

299	21,3	20,3
302	47,3	16,9
303	108,7	20,1
305	82,9	10,1
308	27,3	22,3
309	7,9	17,2
310	35,3	21,3
311	18,1	10,6
312	20,7	8,9
313	82,1	6,1
314	128,9	5,6
315	>100000	
316	>100000	
317	17118,1	9,9
318	552,2	8,4
319	786,6	7,9
320	>100000	
321	47,9	9,9
322	93,3	5,9
323	>100000	
324	42,3	7,9
326	16,2	5,3
327	22,1	12,6
328	2622,6	7,9
329	31,5	9,4
330	40,1	8,1
331	26,4	8,5
332	105,7	4,9
333	17,8	6,2
334	41,3	10,7
335	721,3	3,9

336	47,2	8,7
337	55,8	7,1
338	30,8	6,2
339	52,1	5,7
345	12,5	7,4
346	67,1	6,4
347	242,2	5,7
348	89,2	5,2
349	173,7	3,5
350	25,3	4,5
351	81,1	4,6
352	1178,2	6,8
353	565,6	5,9
354	45,5	3,4
355	>1000	
356	36,7	3,3
357	46,3	3,3
358	44,7	4,3
359	39,4	6,4
360	>100000	
361	295,5	5,1
362	34,2	3,1
363	59,6	6,5
364	118,8	5,3
365	40,8	4,2
366	42,9	3,5
367	59,1	3,9
368	96,1	2,1
369	172,9	4,4
370	71,9	9,3
371	>1000	

372	73,8	5,5
373	734,5	5,4
374	16,2	7,7
375	272,9	8,7
376	123,0	5,0
377	145,9	4,2
378	688,5	7,5
379	106,3	5,4
380	103,8	6,3
381	2109,2	5,3
382	>100000	
383	7742,2	11,0
384	39,1	4,2
385	1109,5	10,3
386	59063,4	21,2
387	3416,2	13,6
388	810,2	23,4
389	2022,2	6,3
390	23,7	10,1
391	181,0	4,5
392	3322,3	6,7
393	48,8	5,7
394	76,4	3,1
395	12,7	6,0
396	273,6	3,1
397	124,0	5,3
398	35,1	13,0
399	1166,8	10,1
400	891,6	4,5
401	2238,4	5,0
402	64,9	2,3

403	70,9	4,1
404	70,4	3,7
405	491,7	3,3
407	16587,0	43,4
408	>100000	
409	135,5	8,0
410	>100000	
411	17,0	4,8
412	62,7	6,0
413	350,8	5,4
414	460,1	5,2
415	486,7	3,6
416	>100000	
417	>100000	
418	478,5	5,3
419	227,8	4,4
420	79,7	8,2
421	92,5	5,5
422	209,5	7,1
423	25,4	3,5
424	2788,6	7,0
425	104,7	8,3
426	86,0	5,6
427	574,9	5,4
430	275,2	2,1
431	910,5	3,2
432	285,5	3,9
433	581,1	5,2
434	1278,6	8,2
435	>100000	
436	>100000	
437	>100000	
438	718,0	4,9
439	386,2	3,9
440	582,3	2,7
441	>100000	
442	>100000	
443	77,1	8,6
444	258,3	6,2
445	140,4	13,2
446	>100000	
447	1384,5	9,0
448	856,2	4,4
449	>100000	
450	5264,0	11,1
451	4107,7	6,2
452	44,8	4,4
453	24,0	4,2
454	>100000	
455	93,8	4,0

Номер примера	BRET P63, EC_{50} (нМ)	BRET P63, Ymax (%)
2	22,0	2,7
4	4,8	13,0
8	7,7	14,0
9	19,5	14,2
10	2,8	26,1
14	>10000	
20	10,8	12,0
25	>100000	
30	19,1	23,5
32	21,1	25,2
33	>10000	
53	>100000	
56	42,6	4,0
57	14,3	5,0
59	>10000	
60	>10000	
61	22,3	6,4
62	4,2	35,7
63	23,2	12,4
64	2,6	41,3
65	17,2	13,1
66	>10000	
67	7,3	14,3
68	15,0	41,7
72	43,0	11,8
78	72,3	36,1
79	>10000	
80	>100000	
81	>100000	
83	54,8	8,2

91	>100000	
92	278,0	17,8
110	>100000	
111	22,3	24,1
112	46,8	8,2
113	17,2	28,6
114	66,5	11,8
115	11,9	22,1
116	14,7	27,7
117	>100000	
118	101,9	21,8
119	40,5	21,8
120	18,4	17,8
122	>10000	
127	>10000	
133	>10000	
139	34,4	20,6
141	13,3	14,9
146	>100000	
147	>100000	
150	105,1	14,6
151	174,2	11,0
152	>100000	
153	>100000	
154	57,7	25,3
155	>100000	
156	>100000	
157	37,6	16,5
159	79,3	11,5
160	79,7	18,6

161	49,6	10,9
162	>10000	
163	>10000	
164	105,9	15,6
165	261,6	14,1
166	65,0	22,7
167	91,5	32,0
168	>10000	
169	127,1	13,3
170	632,7	13,5
171	30,9	20,1
172	>10000	
173	79,1	19,3
174	770,1	10,3
175	21,1	12,4
176	>100000	
177	36,2	23,8
178	25,6	19,6
179	52,3	11,6
180	209,8	14,9
181	47,5	16,1
183	179,4	13,2
185	446,7	11,7
186	33,0	14,7
187	167,7	8,4
188	33,1	17,2
189	32,1	17,5
190	432,4	16,4
191	100,9	24,2
192	>100000	

193	160,4	29,3
194	278,2	16,2
195	264,0	13,6
196	1098,0	7,6
197	>100000	
198	7623,5	13,4
199	570,7	9,6
200	2041,1	4,3
202	>100000	
203	154,0	5,4
204	10,7	9,4
205	18,4	20,2
208	13,3	17,4
209	37,6	32,6
214	35,6	43,3
215	4,0	22,7
216	1,8	10,1
217	2,7	32,1
218	>10000	
220	36,8	18,2
221	28,0	5,4
222	>100000	
223	5,9	9,8
224	11,3	20,8
225	29,5	7,1
226	>100000	
227	30,4	19,9
228	125,0	11,4
229	>100000	
230	>100000	

231	36,2	13,8
232	>100000	
233	13,2	17,9
234	28,2	37,1
235	160,9	17,7
236	34,6	36,2
237	60,5	21,1
238	>100000	
239	16,7	44,3
240	60,1	9,5
241	40,5	17,5
242	41,6	45,6
243	42,1	15,2
244	69,6	15,3
245	27,2	23,3
246	82,6	10,1
247	>10000	
249	9,5	6,6
250	9,3	14,1
251	11,1	6,7
252	>100000	
253	38,3	12,6
254	39,9	7,1
255	22,5	6,0
256	43,0	30,5
257	23,7	10,8
258	139,6	17,5
260	>100000	
261	>100000	
262	11,2	14,4

264	7,4	15,7
265	7,0	17,9
266	5,7	19,1
267	7,5	17,7
293	>100000	
294	>100000	
295	119,7	12,9
296	306,6	6,9
297	>100000	
298	>100000	
299	4,9	31,7
300	9,0	25,1
301	13,6	31,2
302	10,2	25,2
303	49,7	30,4
304	29,7	17,3
305	67,0	24,3
306	104,3	24,8
307	>10000	
309	3,8	28,6
310	7,2	29,1
311	3,6	13,2
312	17,2	9,4
313	46,7	6,3
314	67,8	12,8
322	53,7	5,1
323	>10000	
324	>10000	
325	>10000	
326	>100000	

327	26,9	10,8
330	>10000	
331	>10000	
332	>10000	
333	>10000	
334	15,7	13,9
335	>10000	
336	>10000	
337	>10000	
338	>10000	
339	>10000	
340	2,9	17,3
341	4,4	18,8
342	3,3	16,5
343	26,7	15,3
344	16,8	10,4
346	19,3	6,0
384	>10000	
388	39,8	30,4
390	127,1	11,9
391	>100000	
392	>100000	
396	>100000	
404	>10000	
410	>10000	
418	>10000	
419	>10000	
424	>100000	
425	>10000	
426	>10000	
427	>10000	
428	>10000	
443	364,6	4,5
444	>100000	
445	102,6	24,0
446	668,0	4,5
447	>100000	
448	>100000	
449	>100000	
450	>100000	
455	>100000	
456	1867,0	9,4
457	1139,9	31,5
458	253,0	31,7
459	>10000	

Используемый в настоящем документе термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к любому человеческому или отличному от человеческого организму, который потенциально мог бы извлечь выгоду из лечения агонистом со смещенной активностью AII или агонистом β-арректина рецептора ангиотензина II. Иллюстративные субъекты включают в себя людей любого возраста с факторами риска развития сердечной недостаточности и ее последствий, стенокардии, ишемии, ишемии сердца, инфаркта миокарда, реперфузионного повреждения, ангиопластического рестеноза, гипертонии, сосудистых осложнений сахарного диабета, ожирения или эндотоксемии, инсульта, а также атеросклероза, ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома и/или дислипидемии.

Используемый в настоящем документе термин "лечить" или "лечение" охватывает лечение патоло-

гического состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включает в себя:

(a) ингибирование патологического состояния, т.е. прекращение его развития; и/или

(b) облегчение патологического состояния, т.е. вызывание регресса патологического состояния.

Используемый в настоящем документе термин "профилактика" представляет собой профилактическое лечение патологического состояния для снижения и/или минимизации риска и/или снижения риска рецидива патологического состояния путем введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Пациенты могут быть выбраны для профилактического способа лечения на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск развития клинического заболевания по сравнению с общей популяцией. Для профилактического лечения состояния клинического заболевания могут быть представлены или еще не быть представлены. "Профилактическое" лечение можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение, направленное на уменьшение или минимизацию риска патологического состояния у пациента, у которого еще не было клинического патологического состояния, тогда как вторичная профилактика определяется как минимизация или уменьшение риска рецидива или повторного появления того же заболевания или подобного клинического заболевания.

Используемый в настоящем документе термин "предотвращение" охватывает превентивное лечение субклинического патологического состояния у млекопитающего, особенно у человека, с целью уменьшения вероятности возникновения клинического патологического состояния. Пациенты отбираются для превентивного способа лечения на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск развития клинического заболевания по сравнению с общей популяцией.

Используемый в настоящем документе термин "снижение риска" охватывает способы лечения, которые снижают частоту развития клинического патологического состояния. Таким образом, первичный и вторичный превентивный способ лечения представляют собой примеры снижения риска.

"Терапевтически эффективное количество" предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению, которое эффективно при введении отдельно или в комбинации для модуляции агонизма смещенной активности AII или агонизма β-аррестина рецептора ангиотензина II для предотвращения или лечения перечисленных в настоящем документе нарушений. Применительно к комбинации термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к предотвращающему или терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся ли они в комбинации, последовательно или одновременно.

В дополнение к эффектам, обусловленным их активностью в качестве агонистов смещенной активности или агонистов β-аррестина рецептора ангиотензина II, благодаря их активности в отношении рецептора ангиотензина II соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения, предотвращения и/или профилактики множественных заболевания или нарушений, связанные с AT1R, таких как сердечная недостаточность, такая как острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ADHF), хроническая сердечная недостаточность, фиброз, предсердная фибрилляция, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических сосудов, атеросклероз, почечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, гипертензия, легочная гипертензия, цереброваскулярные нарушения и их последствия, сердечно-сосудистые нарушения, стенокардия, ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реперфузионное повреждение, ангиопластический рестеноз, сосудистые осложнения сахарного диабета и ожирения.

В дополнение к эффектам, обусловленным их активностью в качестве агонистов смещенной активности или агонистов β-аррестина рецептора ангиотензина II, благодаря их активности в отношении рецептора ангиотензина II соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения, предотвращения и/или профилактики множественных заболеваний или нарушений, связанных с AT1R, таких как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических сосудов, атеросклероз, фиброз, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, резистентность к инсулину, гипертензия, легочная гипертензия, мерцательная аритмия, стенокардия, ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реперфузионное повреждение, ангиопластический рестеноз, сосудистые осложнения сахарного диабета, ожирение, включающего введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

Кроме того, соединения могут быть применимы для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии, мерцательной аритмии и связанных с ними состояний, включая в себя, помимо прочего, острый коронарный синдром, ишемию миокарда, гипертензию, атеросклероз, легочную гипертензию, заболевание периферических артерий, ишемию/реперфузионное повреждение, стенокардию, почечную недостаточность.

IV. Фармацевтические композиции, составы и комбинации.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены для любого из описанных в настоящем документе применений любыми подходящими способами, например, перорально, а именно, в виде таблеток, капсул (каждая из которых содержит составы длительного высвобождения или постепенного высвобождения), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настойки, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, высушенные распылением дисперсии), сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной или интрастернальной инъекцией, или способами вливания (например, в виде стерильных инъецируемых водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в носовые перегородки, например, ингаляционным распылением; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозиториев. Они могут быть введены отдельно, но обычно они будут вводиться с фармацевтическим носителем, выбранным на основе подобранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, обычно признанной в области техники для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим, включая, например, вспомогательное средство, наполнитель или среду для переноса, такие как разбавители, консерванты, наполнители, регулирующие поток агенты, разрыхлители, смачивающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, ароматизирующие агенты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от природы способа введения и лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители составлены согласно некоторому количеству факторов, хорошо известных в пределах компетенции специалистов настоящей области техники. Они включают в себя без ограничения: тип и природу составленного активного агента; субъекта, которому вводили содержащую агент композицию; предполагаемый путь введения композиции; и предназначенный терапевтический показатель. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водную, так и неводную жидкую среду, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать в себя некоторое количество различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, такие дополнительные ингредиенты были включены в состав по различными причинам, например, для стабилизации активного агента, связующих и т.п., хорошо известным специалистам настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторы, связанные с их выбором, встречаются в различных общедоступных источниках, таких как, например, Allen, Jr., L.V. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

Разумеется, режим дозирования для соединений по настоящему изобретению будет варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента, и способ и путь их введения; вид, возраст, пол, самочувствие, медицинское состояние и вес реципиента; природа и выраженность симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, функция почек и печени пациента и необходимый результат.

В качестве общего руководства ежедневная пероральная дозировка каждого активного ингредиента при использовании для обозначенных эффектов будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 5000 мг в сутки, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг в сутки и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг в сутки. Наиболее предпочтительные дозы, вводимые внутривенно, будут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/мин в течение постоянной скорости вливания. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в однократной суточной дозировке, или общесуточная дозировка может быть введена в виде разделенных доз на две, три или четыре в сутки.

Соединения типично вводили в примеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (совместно называемыми в настоящем описании фармацевтическими носителями), подходящим образом выбранными по отношению предполагаемой форме введения, например, таблетки для перорального приема, капсулы, эликсиры и сиропы, и в соответствии с традиционными фармацевтическими практиками.

Подходящие для введения лекарственные формы (фармацевтические композиции) могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 2000 мг активного ингредиента на единицу дозирования. В таких фармацевтических композициях активный ингредиент, как правило, будет присутствовать в количестве приблизительно 0,1-95% по массе на основе общей массы композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускали через сито 60 меш и упаковывали в желатиновую капсулу № 1.

Типичный инъекционный препарат получали помещением в стерильных условиях по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) в сосуд, в стерильных условиях его сушили сублимацией и запаивали. Для применения содержимое сосуда смешивали с 2 мл физиологического со-

левого раствора с получением инъекционного препарата.

Настоящее изобретение в пределах своего объема включает в себя фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими другим(и) терапевтическим(и) средством(ами), например, средствами, используемыми при лечении сердечной недостаточности, или другим фармацевтически активным веществом.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или несколькими другими подходящими терапевтическими средствами, применимыми для лечения вышеуказанных нарушений, включая в себя: средства для лечения сердечной недостаточности, антигипертензивные средства, антиатеросклеротические средства, антидислипидемические средства, противодиабетические средства, антигипергликемические средства, антигиперинсулинемические средства, антитромботические средства, антиретинопатические средства, противонейропатические средства, антинефропатические средства, антиишемические средства, средства против ожирения, антигиперлипидемические средства, антигипертриглицеридемические средства, антигиперхолестеринемические средства, антирестенотические средства, антипанкреатические средства, липидоснижающие средства, аноректические средства, улучшающие память средства, средства против деменции, способствующие когнитивной функции средства, средства для подавления аппетита и средства для лечения заболеваний периферических артерий.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным терапевтическим средством(ами), выбранным из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, следующих терапевтических средств при лечении сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца: ингибиторы ACE (такие как эналаприл), ингибиторы неприлизина (такие как сакубитрил), β-блокаторы, диуретики (такие как фуросемид), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, соединения наперстянки, инотропные средства и агонисты β-рецепторов, антигиперлипидемические средства, средства, повышающие содержание HDL плазмы, антигиперхолестеринемические средства, ингибиторы биосинтеза холестерина (такие как ингибиторы CoA редуктазы HMG), агонист LXR, пробукол, ралоксифен, никотиновая кислота, ниацинамид, ингибиторы всасывания холестерина, секвестранты желчных кислот (такие как анионообменные смолы или амины (например, холестирамин или колестипол), индукторы рецепторов липопротеинов низкой плотности, клофибрат, фенофибрат, бензофибрат, ципофибрат, гемфибризол, витамин B_6, витамин B_{12}, антиоксидантные витамины, антидиабетические средства, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антагонисты фибриногеновых рецепторов, аспирин и производные фибриновой кислоты.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, следующими противодиабетическими средствами в зависимости от желаемой целевой терапии. Исследования показывают, что модуляция сахарного диабета и гиперлипидемии может быть улучшена путем добавления второго средства в схему лечения. Примеры противодиабетических средств включают в себя, но без ограничения, сульфонилмочевины (такие как хлорпропамид, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, гликлазид, глиназа, глимепирид и глипизид), бигуаниды (такие как метформин), такие как тиазолидиндиазоны (такие как тиазолидиндиононы, пиоглитазон, троглитазон и росиглитазон) и родственные сенсибилизаторы инсулина, такие как селективные и неселективные активаторы PPARα, PPARβ и PPARγ; дегидроэпиандростерон (также называемый DHEA или его конъюгированный сульфатный эфир, DHEA-SO_4); антиглюкокортикоиды; ингибиторы TNFα; ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP4) (такой как ситаглиптин, саксаглиптин), агонисты GLP-1 или аналоги (такие как экзенатид), ингибиторы α-глюкозидазы (такие как акарбоза, миглитол и воглибоза), прамлинтид (синтетический аналог человеческого гормона амилина), другие стимуляторы секреции инсулина (такие как репаглинид, гликидон и натеглинид), инсулин, а также терапевтические средства, обсуждаемые выше для лечения сердечной недостаточности и атеросклероза.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, следующими средствами против ожирения, выбранными из фенилпропаноламина, фентермина, диэтилпропиона, мазиндола, фенфлурамина, дексфенфлурамина, фентирамина, β3-адренергического рецепторного агониста; сибутрамина, ингибиторов желудочно-кишечной липазы (таких как орлистат) и лептинов. Другие средства, используемые при лечении ожирения или связанных с ожирением нарушений, включают в себя нейропептид Y, энтеростатин, холецитокинин, бомбезин, амилин, рецепторы гистамина H3, модуляторы рецептора допамина D2, стимулирующий меланоциты гормон, фактор высвобождения кортикотрофина, галанин и гамма-амино-масляную кислоту (G).

Вышеуказанные другие терапевтические средства, когда они используются в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут применяться, например, в тех количествах, которые указаны в справочнике врача, как в патентах, изложенных выше, или как иначе определено одним из специалистов в настоящей области техники.

В частности, когда предоставляется в виде единственной дозированной единицы, существует по-

тенциал для химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство объединяют в единственной дозированной единице, они составляются таким образом, что, хотя активные ингредиенты объединяются в единственной дозированной единице, физический контакт между активными ингредиентами сводится к минимуму (т.е. снижается). Например, один активный ингредиент может характеризоваться энтеросолюбильным покрытием. Посредством энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но также контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте, так что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а скорее высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также служит для минимизации физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильной оболочкой, так что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход может включать в себя состав комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером длительного и/или энтеросолюбильного высвобождения, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой вязкостью (HPMC) или другими подходящими материалами, известными в настоящей области техники, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, независимо от того, вводятся ли они в единственной дозированной форме или вводятся в отдельных формах, но в то же время одинаковым образом, будут очевидны специалистам в настоящей области техники, когда-то вооруженных настоящим раскрытием.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Под "введением в комбинации" или "комбинированным способом лечения" подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят одновременно подвергаемому лечению млекопитающему. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения по настоящему изобретению также применимы в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля, в исследованиях или анализах с участием AT1R и AII, агонистов смещенной активности или агонистов β-арректина рецептора ангиотензина II. Такие соединения могут быть предоставлены в коммерческом наборе, например, для применения в фармацевтических исследованиях, предусматривающих AT1R и AII или агонистов смещенной активности или агонистов β-арректина рецептора ангиотензина II, или активности против сердечной недостаточности. Например, соединение по настоящему изобретению можно применять в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это обеспечит экспериментатору правильность проведения анализа и послужит основой для сравнения, особенно если исследуемое соединение представляет собой производное эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения в соответствии с настоящим изобретением могут применяться для проверки их эффективности.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в диагностических анализах с участием AT1R и AII или агонистов смещенной активности или агонизма β-арректина рецептора ангиотензина II.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. Используемое в настоящем документе изделие предназначено для включения, но без ограничения, в наборы и упаковки. Изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, причем композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) вкладыш в упаковку, в котором указано, что фармацевтическая композиция может применяться для лечения и/или профилактики множественных заболеваний или нарушений, связанных с AT1R и AII или агонизмом смещенной активности или агонизмом β-арректина рецептора ангиотензина II, как определено ранее. Согласно другому варианту осуществления вкладыш в упаковку гласит, что фармацевтическая композиция может применяться в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с AT1R и AII или агонизмом смещенной активности, или агонизмом β-арестина рецептора ангиотензина II. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, причем компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, а компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в пер-

вом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер удерживает элемент в своих границах.

Первый контейнер представляет собой вместилище, используемое для удержания фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для производства, хранения, доставки и/или индивидуальной/оптовой продажи. Первый контейнер предназначен для закрывания бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, трубки (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для производства, удержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

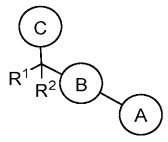
Второй контейнер представляет собой контейнер, который используется для хранения первого контейнера и, необязательно, вкладыша в упаковку. Примеры второго контейнера включают в себя, но без ограничения, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные пачки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Вкладыш в упаковку может быть физически прикреплен к внешней части первого контейнера с помощью ленты, клея, скоб или другим способом крепления, или он может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. Альтернативно, вкладыш в упаковку располагается снаружи второго контейнера. Когда он расположен снаружи второго контейнера, предпочтительно, чтобы вкладыш в упаковку был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скоб или другим способом крепления. Альтернативно, он может располагаться рядом или касаться внешней стороны второго контейнера без физического прикрепления.

Вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, бирку, маркер и т.д., на котором указана информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Указанная информация, как правило, определяется органом государственного регулирования и контроля, руководящим областью, в которой должен продаваться товар (например, Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США). Предпочтительно на вкладыше в упаковку конкретно указывают показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Вкладыш в упаковку может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно вкладыш в упаковку представляет собой пригодный для печати материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик с клейкой подложкой и т.д.), на котором была сформирована желаемая информация (например, напечатана или нанесена).

Другие признаки настоящего изобретения станут очевидными из следующих описаний иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для его ограничения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

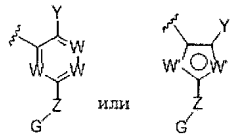
1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо A представляет собой



W представляет собой N или CR^{16};

W' в каждом случае независимо выбран из N, O, S и CR^{16}, где по меньшей мере один W' не представляет собой CR^{16} и только один W' может быть выбран как O или S;

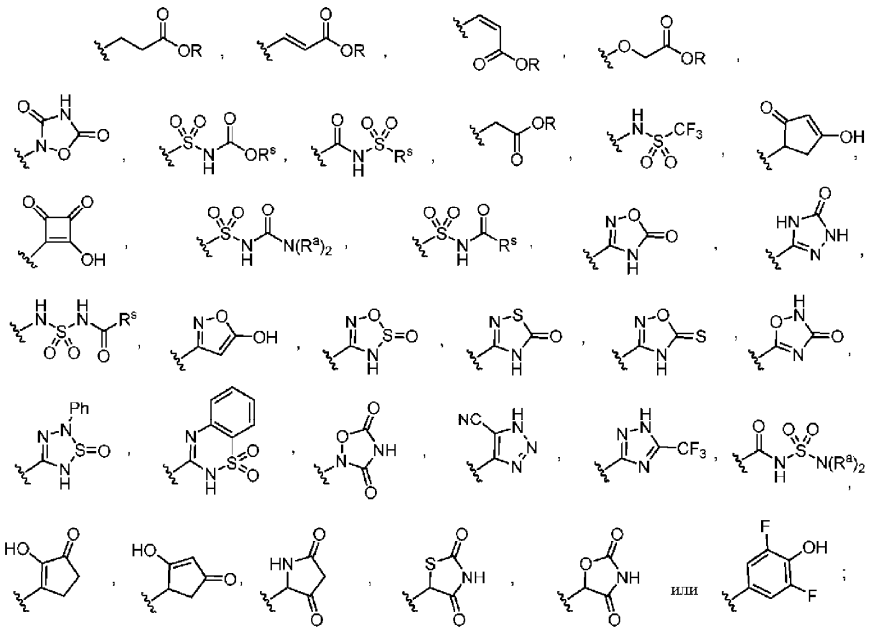
R^1 и R^2 представляют собой H;

R^{16} в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, $N(R^a)_2$, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-галогеналкила, C_1-C_3-алкокси, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_3-галогеналкокси, C_3-C_6-циклоалкила и C_3-C_6-галогенциклоалкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

или два R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, соединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, содержащего 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

Y представляет собой 5-тетразолил, SO_3H, PO_2H, PO_3H_2, COOR,



R в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где указанный гетероцикл представляет собой 4-10-членную группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, указанный арил и гетероцикл каждый замещен 0-3 группами, выбранными из C_1-C_3-алкила, галогена, OH или C_1-C_3-фторалкила;

R^s в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-C_1-C_3-алкила, C_{6-10}арила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила, гетероарила, гетероарил-C_1-C_6-алкила, гетероциклила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где гетероарил представляет собой 5-10-членную группу и гетероцикл является 4-10-членным, каждый содержит 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

Z в каждом случае независимо выбран из связи, $N(R^z)$, $N(R^z)C(R^z)_2$, $C(R^z)_2$;

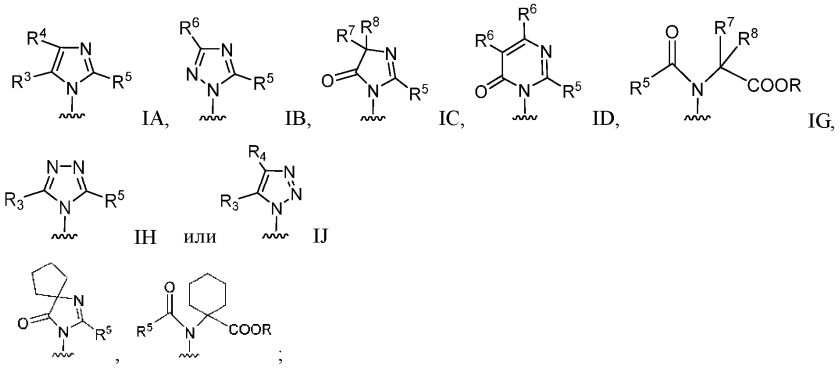
R^z в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила и C_3-C_6-циклоалкила или, альтернативно, две R^z группы или на том же атоме, или на смежных атомах могут соединяться с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

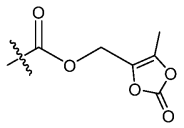
G выбран из 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_3-C_8-циклоалкила, C_6-C_{10}-арила или 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; где гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, F, Cl, Br, I, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, OH, OR^x, SR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2(R^x)$;

R^x представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}гидроксиалкил, фенил или CH_2-фенил;

кольцо B представляет собой

группа C представляет собой





R^3 представляет собой C_{1-4}гидроксиалкил, CO_2H или

R^4 представляет собой C_{1-3}алкил, C_{1-3}галогеналкил или C_{1-3}гидроксиалкил;

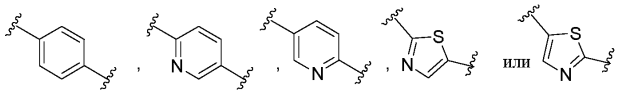
R^5 представляет собой этил, н-пропил или н-бутил; и

R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, CF_3, CN, $N(R^z)_2$, $CON(R^z)_2$, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}галогенциклоалкил, C_{1-6}алкокси-C_3-C_6-циклоалкил или C_{3-6}гидроксициклоалкил; и

R^7 и R^8 независимо выбраны из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила и C_3-C_6-циклоалкила или, альтернативно, R^7 и R^8 вместе с атомом, к которому они присоединены, могут соединяться с образованием C_3-C_9-циклоалкила, C_3-C_9-галогенциклоалкила, C_3-C_9-гидроксициклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S, каждый указанный циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен 1-4 F, OH, C_{1-4}алкилом, C_{1-4}галогеналкил-C_{1-4}алкоксиалкилом или C_{1-4}гидроксиалкилом и может быть конденсирован с 6-членным арильным или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

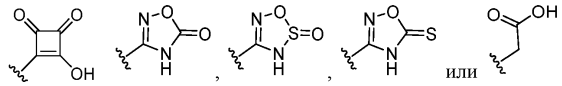
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо B представляет собой



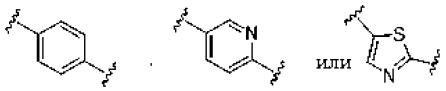
любой из которых необязательно замещен 0-2 F; и

Y представляет собой COOH, COOMe, COOEt, 5-тетразолил, SO_3H,

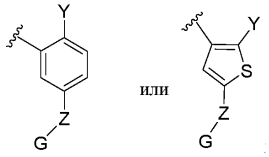


3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо B представляет собой



кольцо A представляет собой



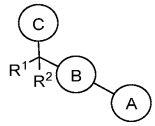
G представляет собой изоиндолил-1,3-дион, пирролидин-2,5-дион, фенил, тиазолил, пиридинил, пирролил, пиразолил, хинолинил или изохинолинил, любой из которых может быть замещен 0-3 заместителями, выбранными из =O, C_{1-4}алкила, -O-R^x, C_{1-4}галогеналкила, -C(O)NR^x, -$N(R^x)_2$ и F;

R^5 представляет собой н-пропил или н-бутил;

R^a представляет собой водород, C_{1-4}алкил или C_{1-2}галогеналкил; и

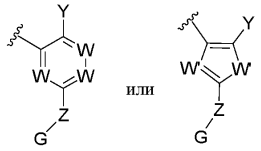
Y представляет собой тетразолил, COOH, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он или -SO_2NHCOO-н-бутил.

4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

где кольцо A представляет собой



W представляет собой N или CR^{16};

W' в каждом случае независимо выбран из N, O, S и CR^{16}, где по меньшей мере один W' не представляет собой CR^{16} и только один W' может быть выбран как O или S;

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_1-C_6-алкоксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

альтернативно, R^1 и R^2 вместе с атомом, к которому они присоединены, соединены вместе с образо-

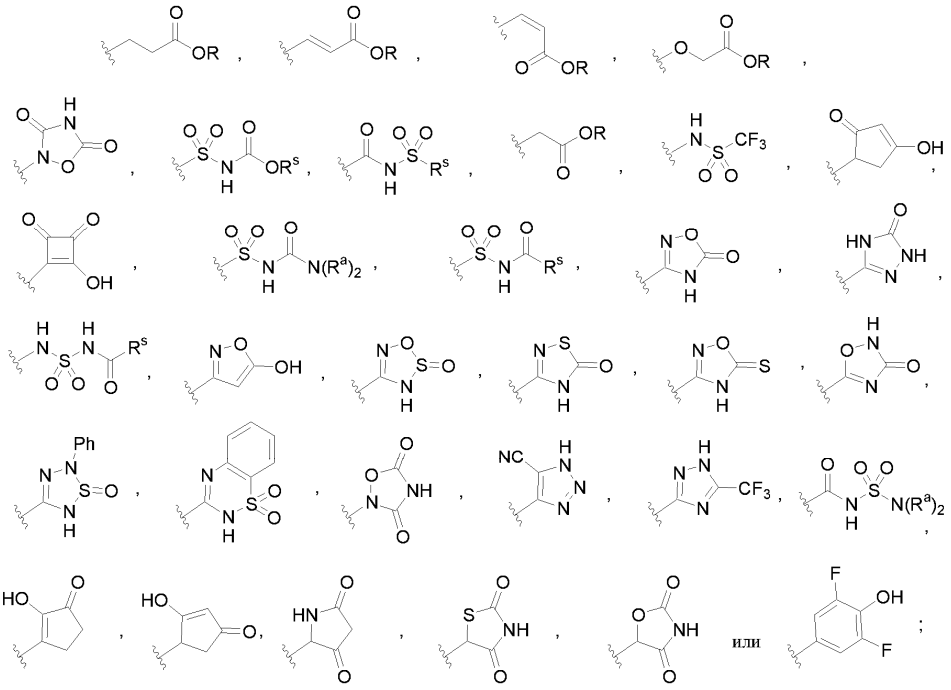
ванием C_3-C_6-циклоалкила или 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-4 F и 0-1 OH;

R^{16} в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, $N(R^a)_2$, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-галогеналкила, C_1-C_3-алкокси, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_3-галогеналкокси, C_3-C_6-циклоалкила и C_3-C_6-галогенциклоалкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

или два R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, соединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, содержащего 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

Y представляет собой 5-тетразолил, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2, COOR,



R в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где указанный гетероцикл представляет собой 4-10-членную группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, указанный арил и гетероцикл каждый замещен 0-3 группами, выбранными из C_1-C_3-алкила, галогена, OH или C_1-C_3-фторалкила;

R^s в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-C_1-C_3-алкила, C_{6-10}арила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила, гетероарила, гетероарил-C_1-C_6-алкила, гетероциклила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где гетероарил и гетероцикл, каждый, представляют собой 4-10-членную группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

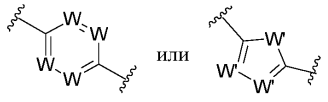
Z в каждом случае независимо выбран из связи и $N(R^z)$, $N(R^z)C(R^z)_2$, $C(R^z)_2$;

R^z в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила и C_3-C_6-циклоалкила или, альтернативно, две R^z группы или на том же атоме, или на смежных атомах могут соединяться с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

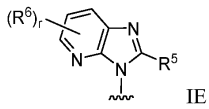
G выбран из 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_3-C_8-циклоалкила, C_6-C_{10}-арила или 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; где гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, F, Cl, Br, I, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, OH, OR^x, SR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2(R^x)$;

R^x представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}гидроксиалкил, фенил или CH_2-фенил;

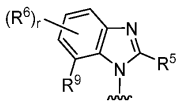
кольцо B представляет собой



группа C представляет собой



IE или



IF

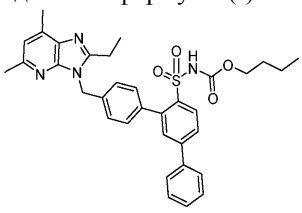
R^5 представляет собой C_{1-6}алкил, O(C_{1-6}алкил), C_{1-6}галогеналкил-C_{1-6}алкоксиалкил, C_{3-6}циклоалкил-C_{0-4}алкил, который может быть замещен 1-3 атомами галогена или C_{1-3}алкоксигруппой;

R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, CF_3, CN, $N(R^z)_2$, $CON(R^z)_2$, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил-C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}галогенциклоалкил, C_{4-6}алкоксициклоалкил или C_{4-6}гидроксициклоалкил;

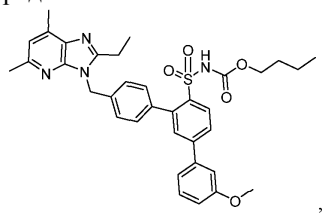
R^9 представляет собой COOR или $CON(R^z)_2$; и

r представляет собой 0-3;

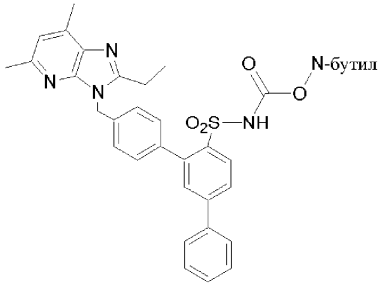
при условии, что соединения формулы (I) не представляют собой

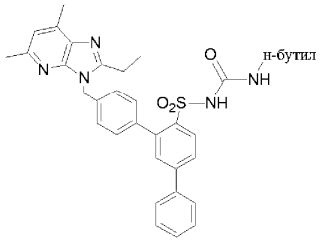


,

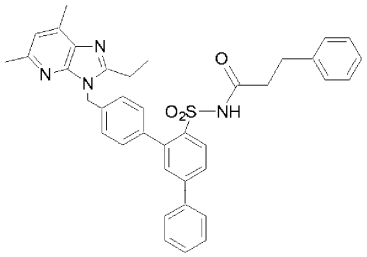


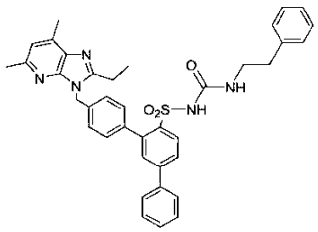
,

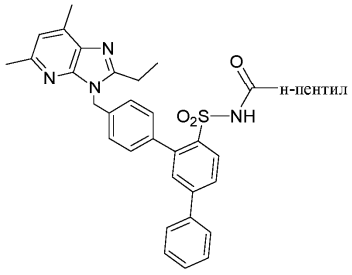


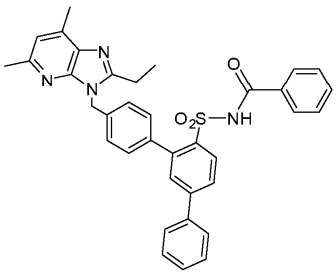


,









5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^5 представляет собой C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил или O(C_{1-6}алкил);

R^9 представляет собой CO_2H, CO_2-C_{1-6}алкил, CO_2NH_2, $CO_2NH(C_{1-6}$алкил) или $CO_2N(C_{1-6}$алкил)$_2$ и

R^6 представляет собой водород или C_{1-4}алкил.

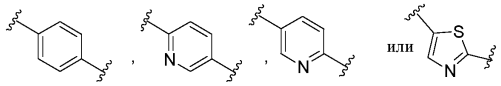
6. Соединение по пп.1, 4 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

G выбран из 5-10-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, фенила или C_6-C_{10}-гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где гетероцикл, фенил и гетероарил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, Cl, Br, I, F, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-алкилтио, C_1-C_6-гидроксиалкила, OH, OR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2R^x$; и

R^x представляет собой H, C_{1-6}алкил, CF_3, фенил или CH_2-фенил.

7. Соединение по пп.4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B представляет со-

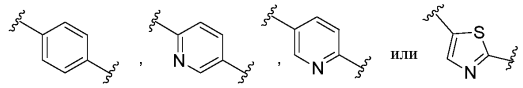
бой



любой из которых необязательно замещен 0-2 F.

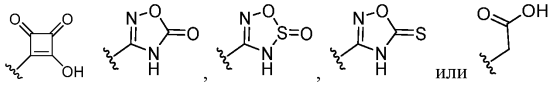
8. Соединение по пп.4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо B представляет собой



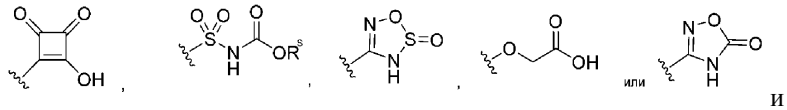
любой из которых необязательно замещен 0-2 F; и

Y представляет собой COOH, COOMe, COOEt, 5-тетразолил, SO_3H,



9. Соединение по пп.1 или 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

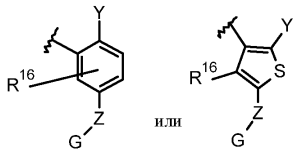
Y представляет собой COOH, 5-тетразолил, SO_3H,



и

$R^s = C_{1-6}$алкил, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкил.

10. Соединение по пп.1, 2 или 4-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой



и

R^{16} представляет собой H или F.

11. Соединение по пп.1, 2 или 4-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где

G выбран из фенила, тиофенила, хинолинила, изохинолинила, индолила, пиразолила, пирролила, пиридинила, изоиндолила и пирролидинила; любой из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, Cl, Br, I, F, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, OH, OR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2R^x$; и

R^x представляет собой H, C_{1-3}алкил, CF_3, фенил или CH_2-фенил.

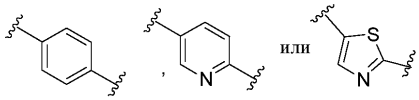
12. Соединение по пп.1, 2 или 4-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой карбоксил, 5-тетразолил,

и

R^s представляет собой C_{1-6}алкил.

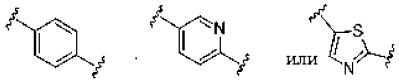
13. Соединение по пп.1, 2 или 4-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B представляет собой



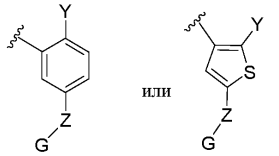
любой из которых замещен 0-2 F.

14. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо B представляет собой



кольцо A представляет собой



G представляет собой изоиндолил-1,3-дион, пирролидин-2,5-дион, фенил, тиазолил, пиридинил,

пирролил, пиразолил, хинолинил или изохинолинил, любой из которых может быть замещен 0-3 заместителями, выбранными из =O, C_{1-4}алкила, -O-R^x, C_{1-4}галогеналкила, -C(O)NR^x, -N(R^x)$_2$ и F;

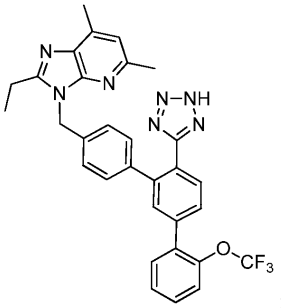
R^5 представляет собой C_{3-4}алкил;

R^6 представляет собой C_{3-4}алкил;

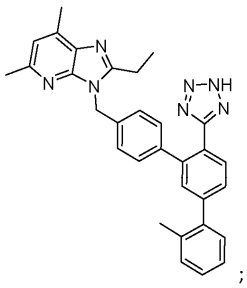
R^a представляет собой водород, C_{1-4}алкил или C_{1-2}галогеналкил; и

Y представляет собой 5-тетразолил, COOH, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он или -SO_2NHCOO-н-бутил.

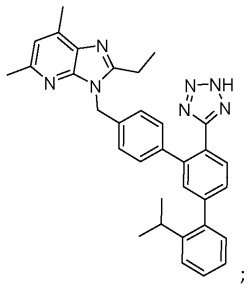
15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



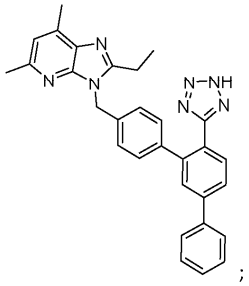
;



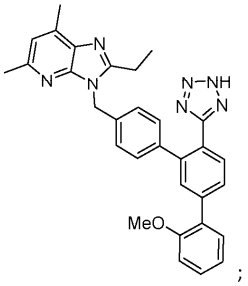
;



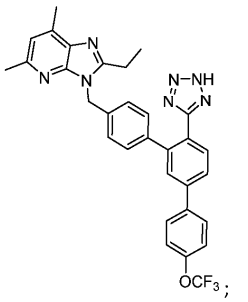
;



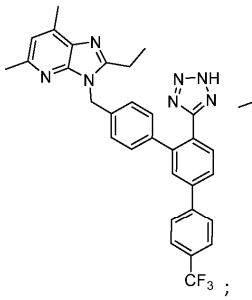
;



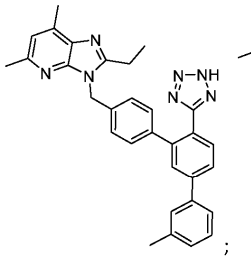
;



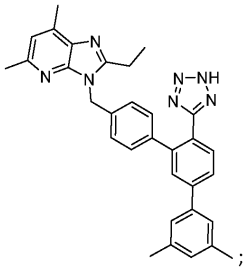
;



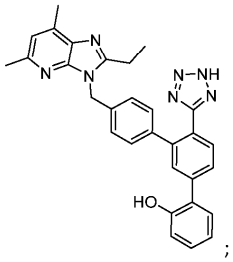
;



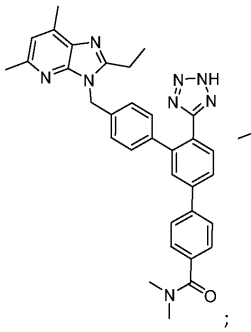
;



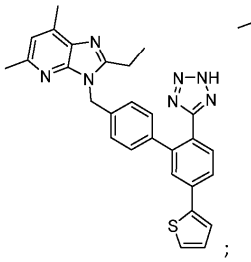
;



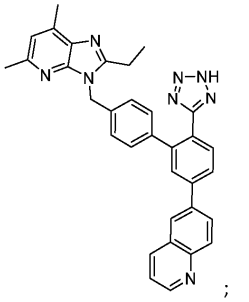
;



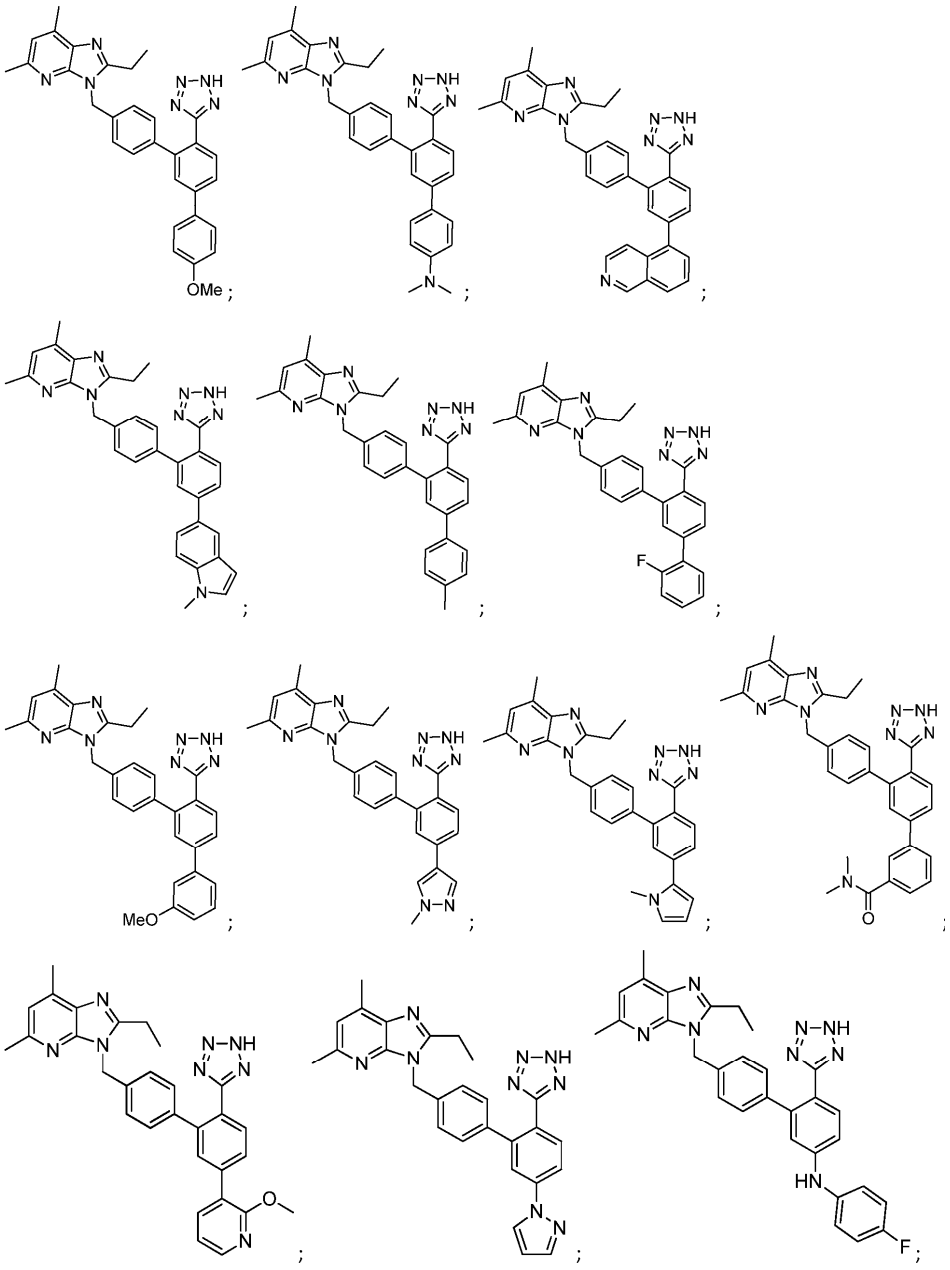
;

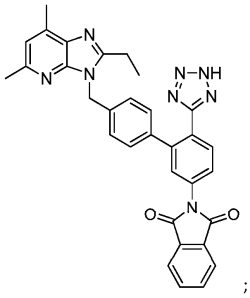
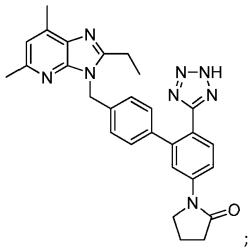
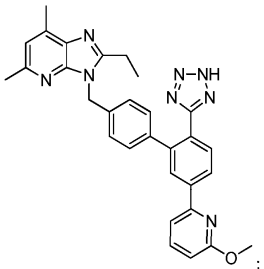
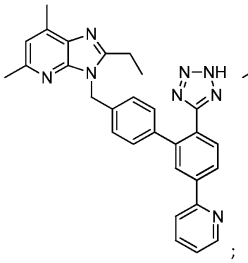
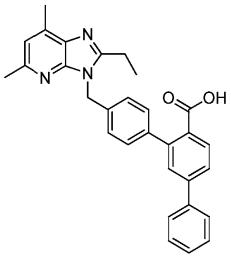
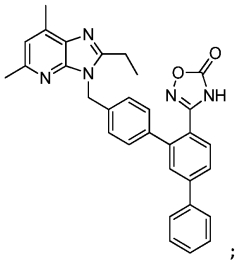
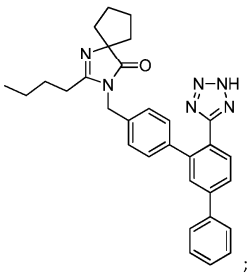
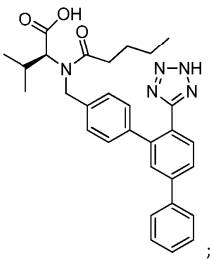
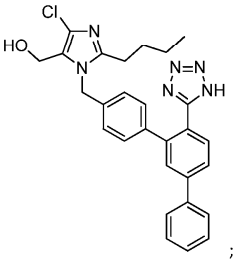
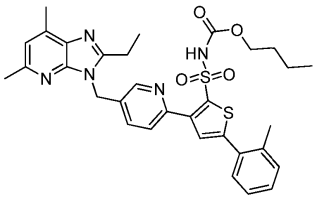
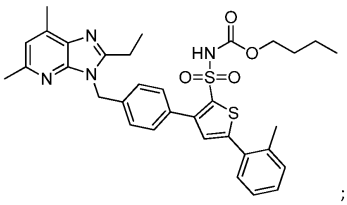


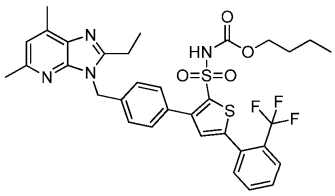
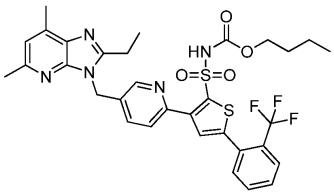
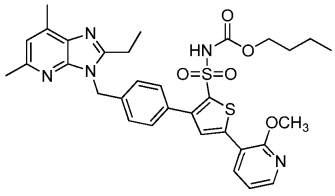
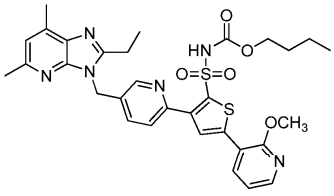
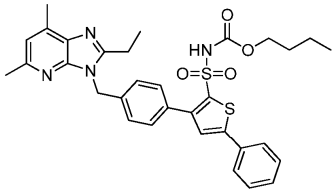
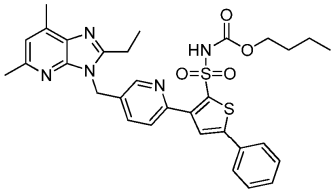
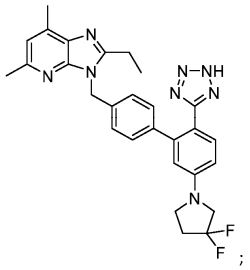
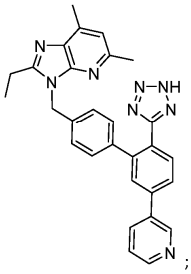
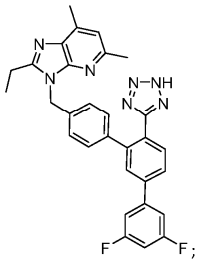
;

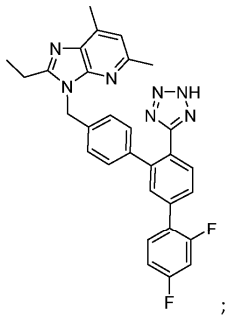
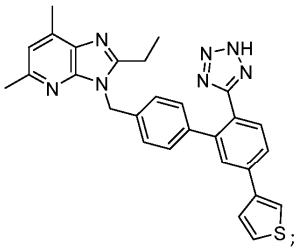
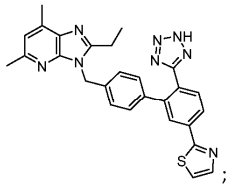
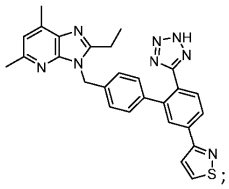
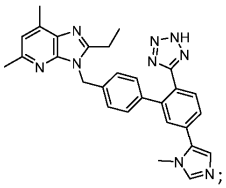
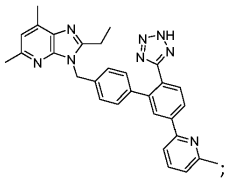
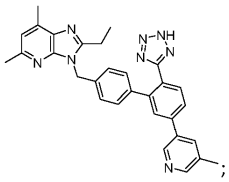
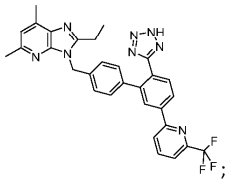
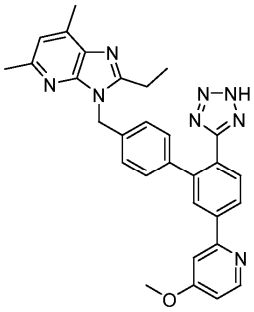
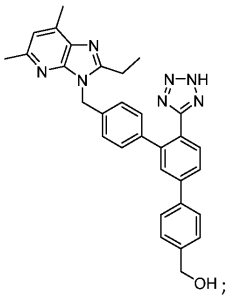
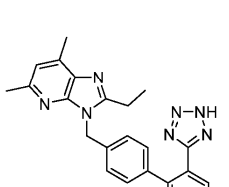
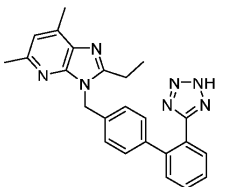
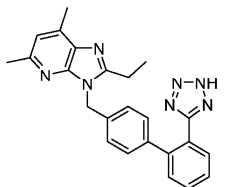
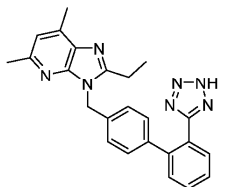


;




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

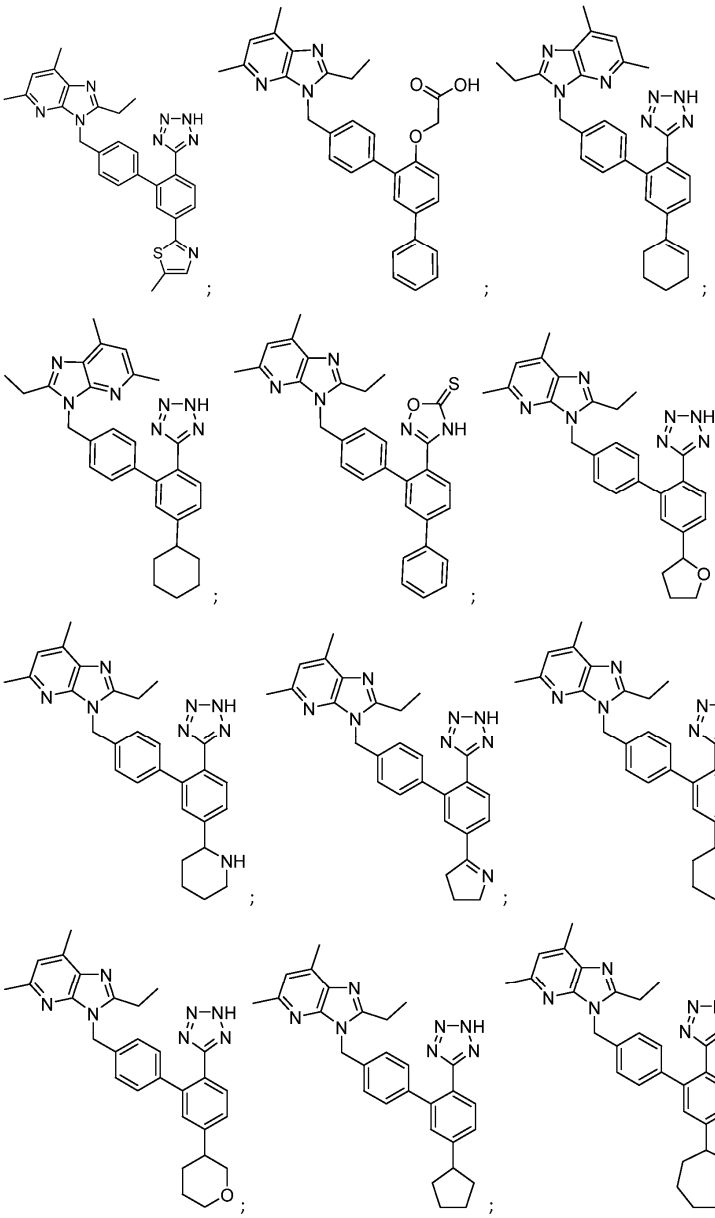

;

;

;

;

;

;

;

;

;

OH;

;

;

;

;

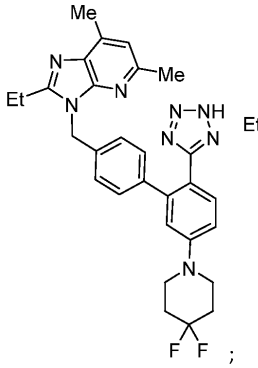
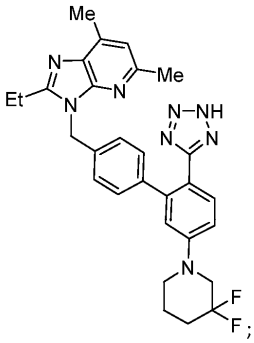
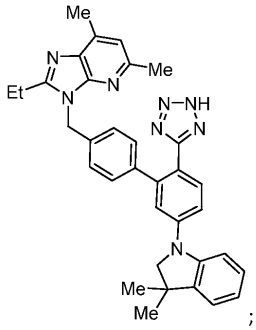
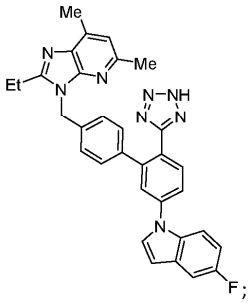
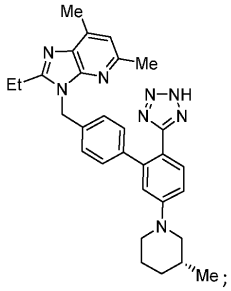
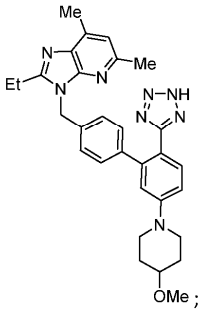
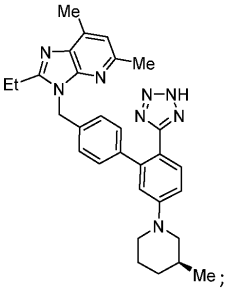
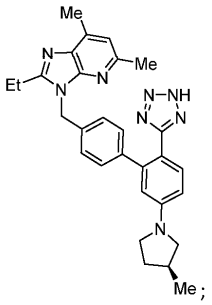
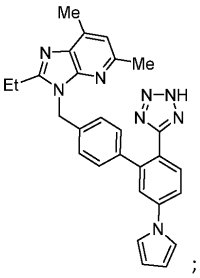
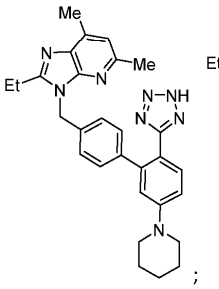
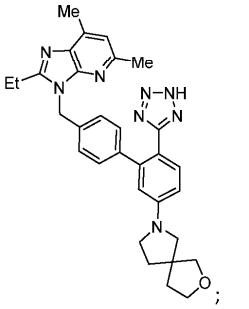
;

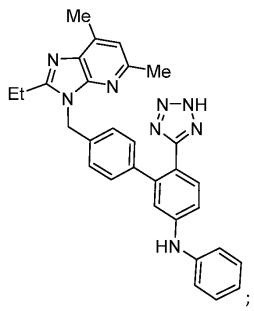
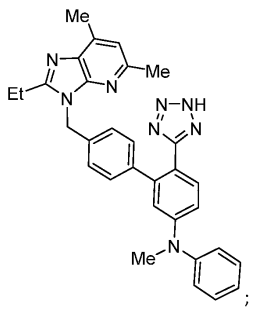
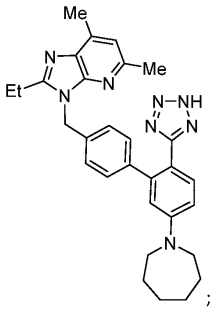
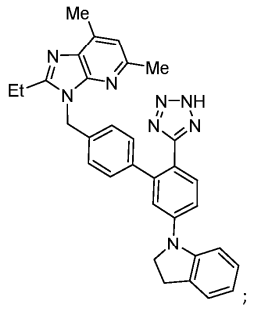
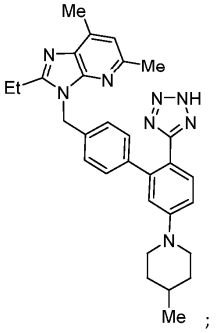
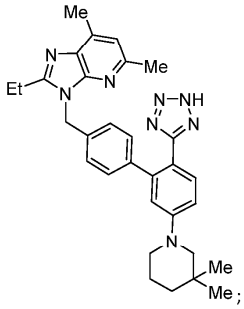
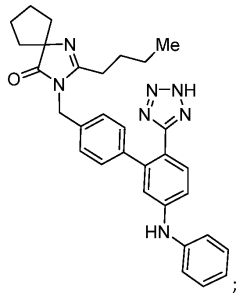
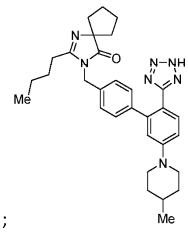
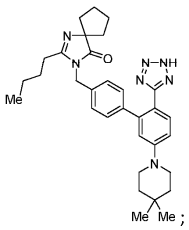
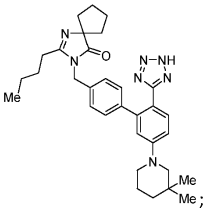
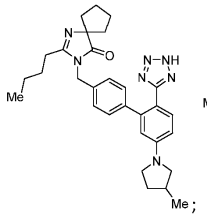
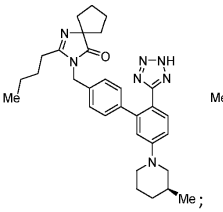
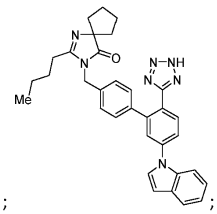
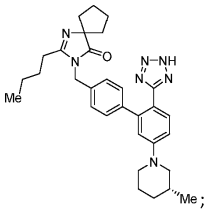
;

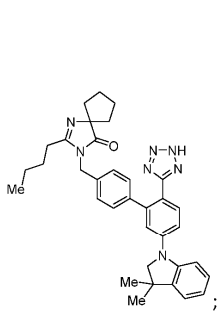
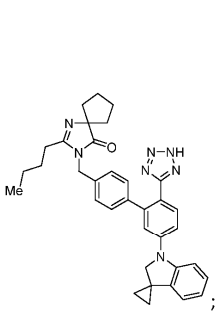
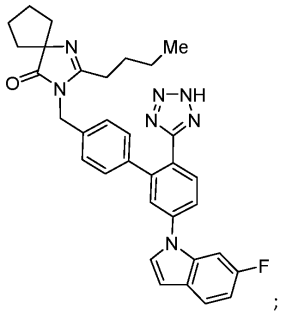
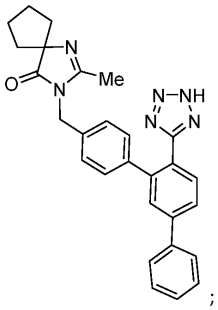
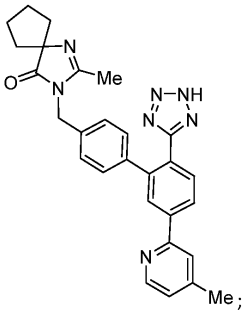
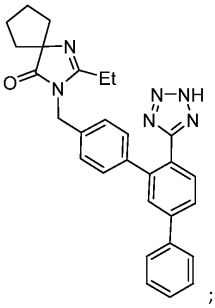
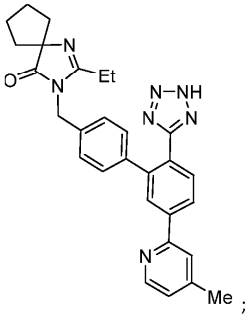
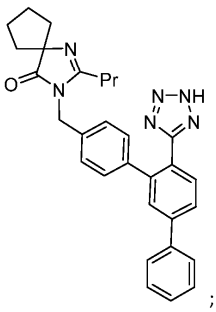
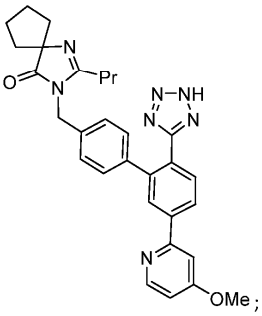
;

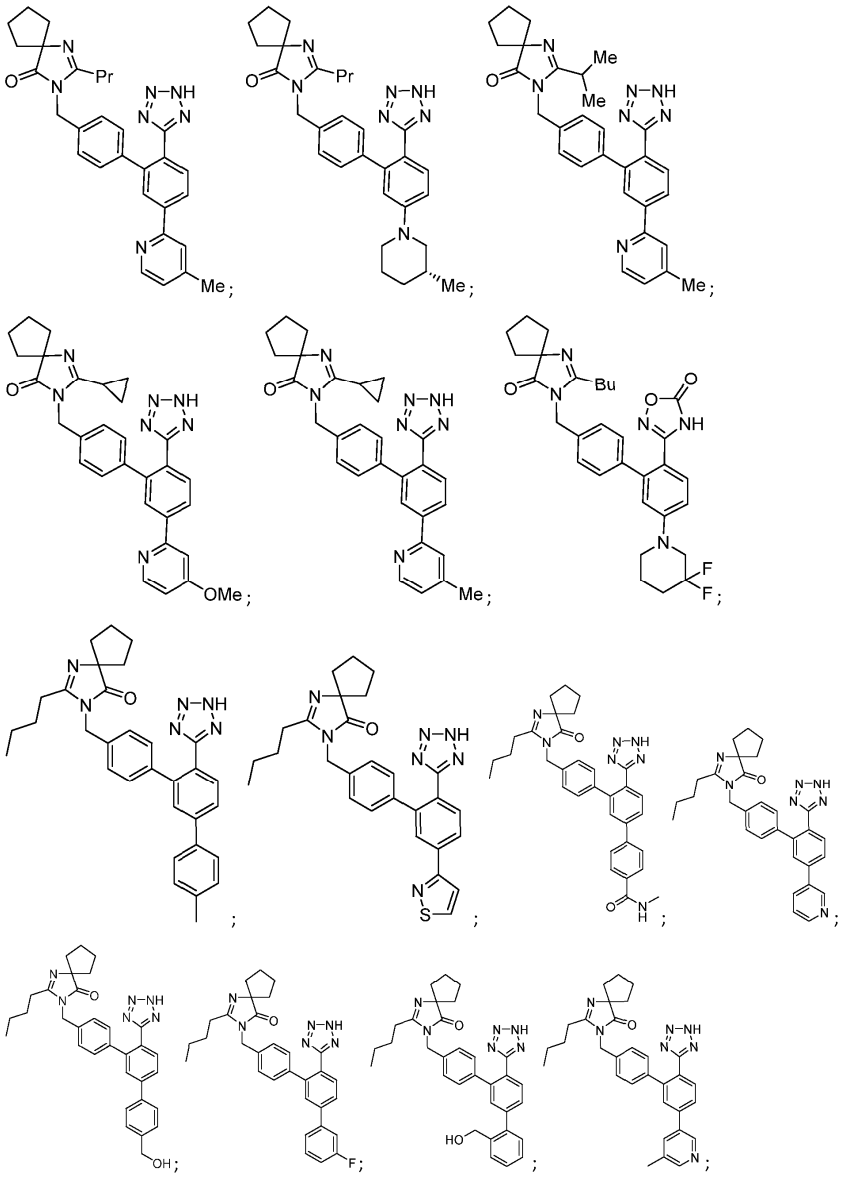
;

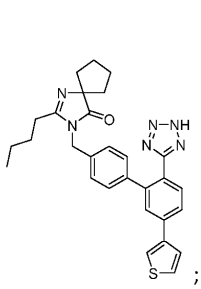
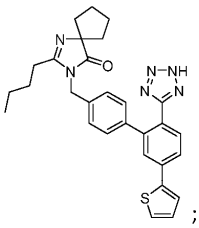
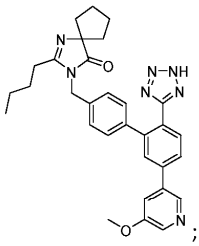
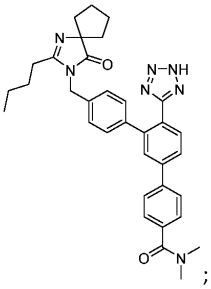
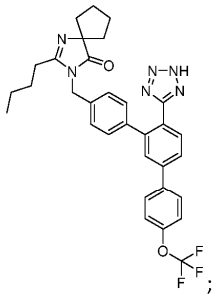
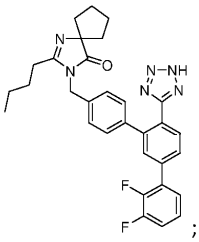
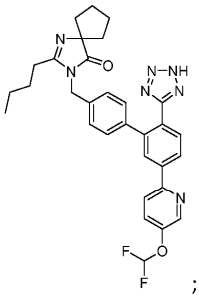
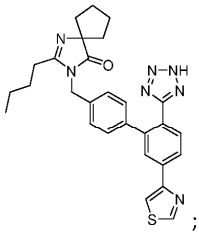
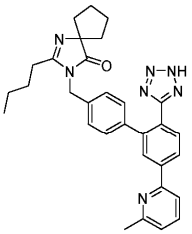
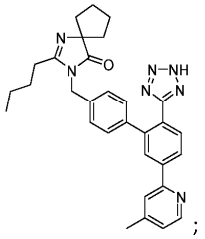
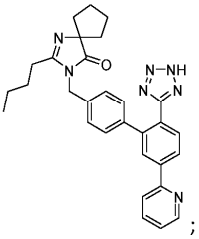
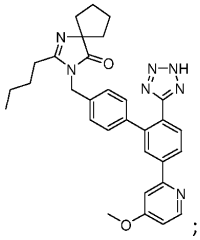
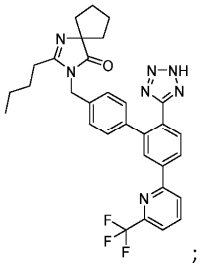
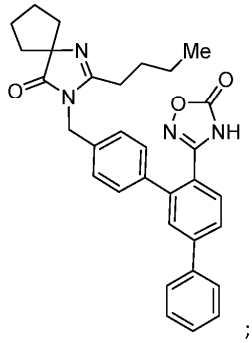


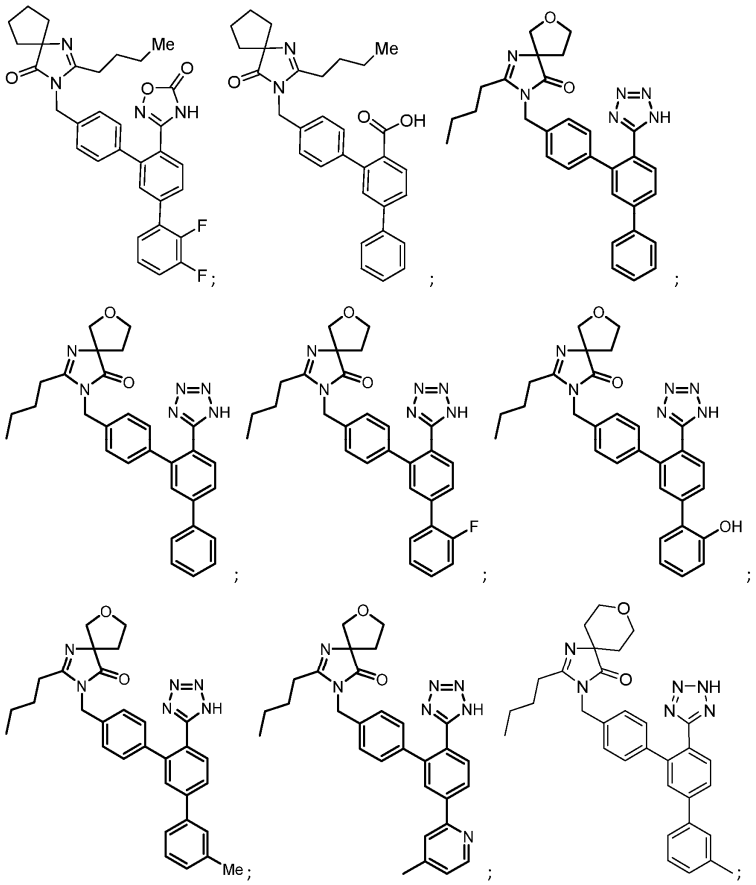

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

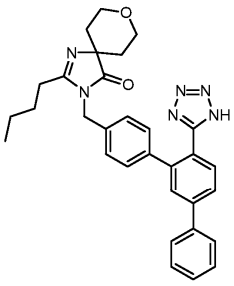
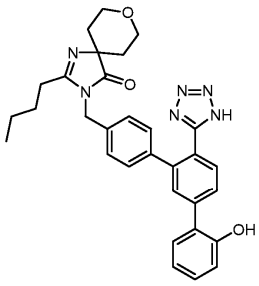
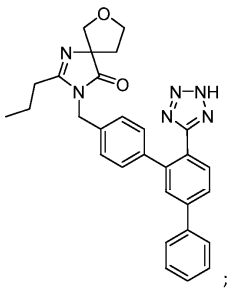
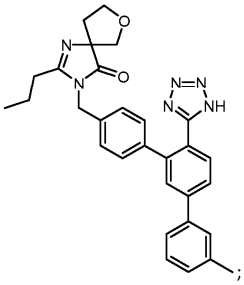
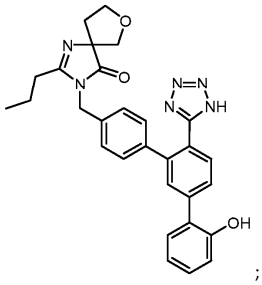
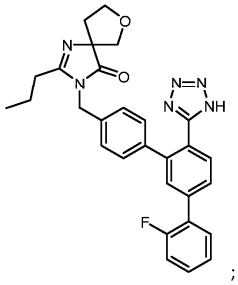
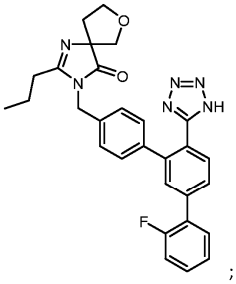
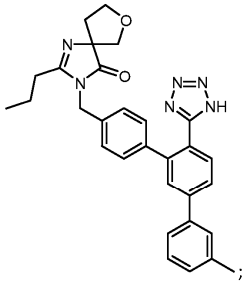
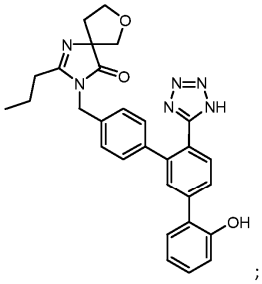
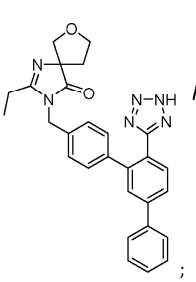
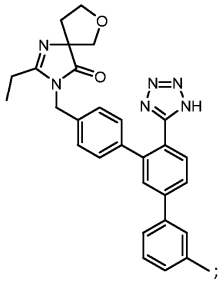
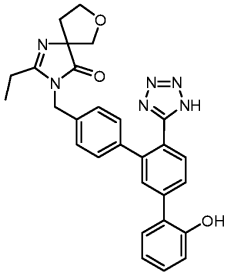
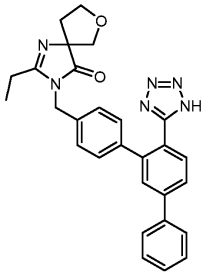

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

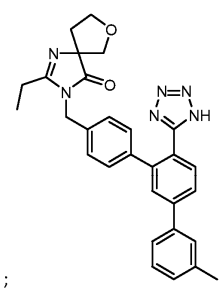
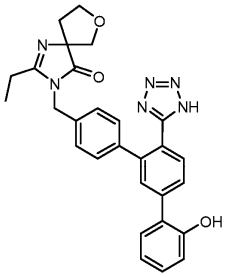
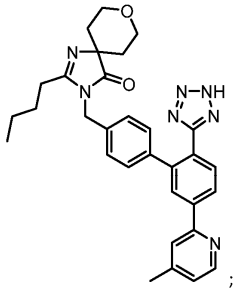
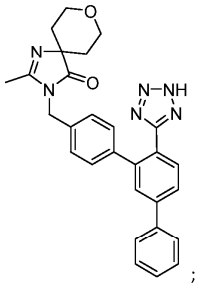
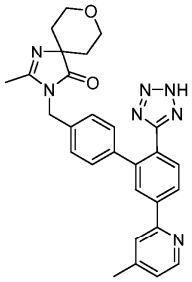
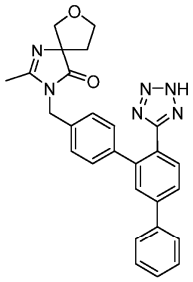
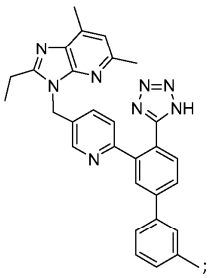
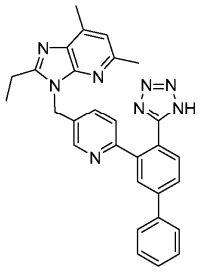
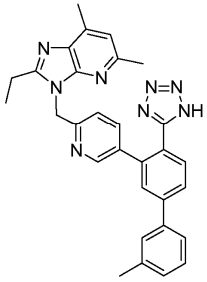
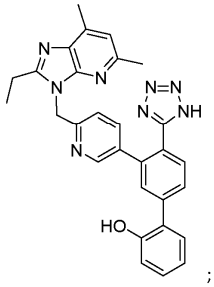

;

;

;

;

;

;

;

;

;

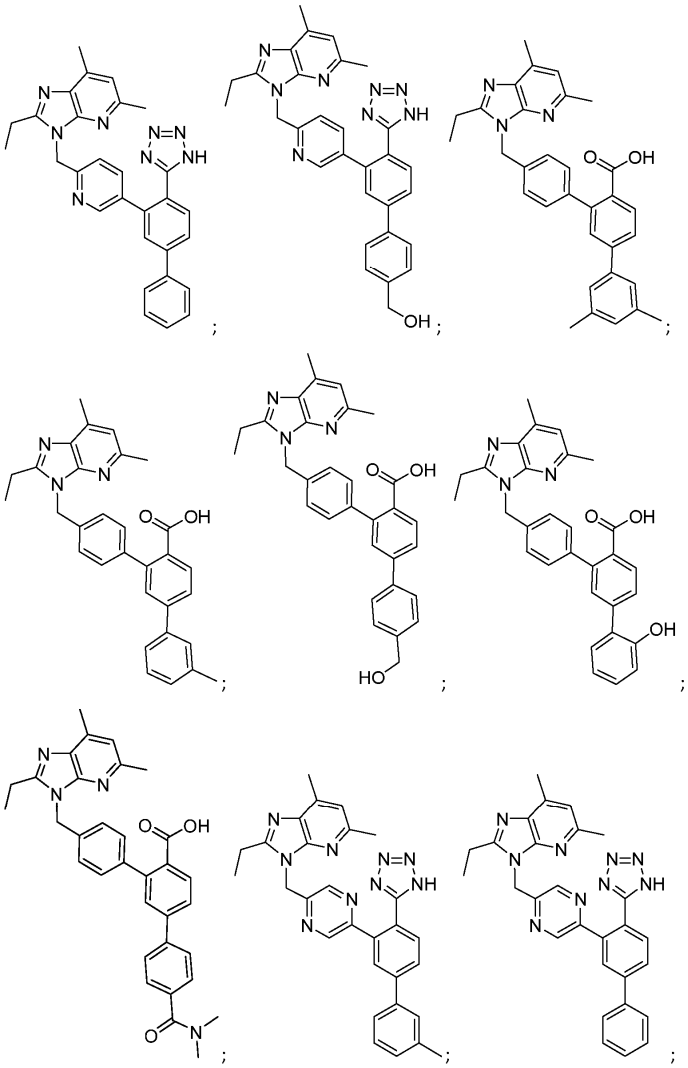


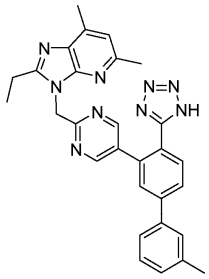
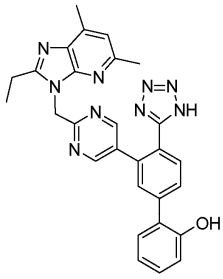
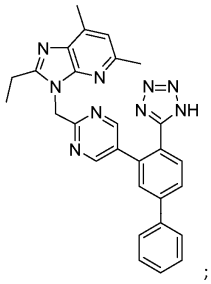
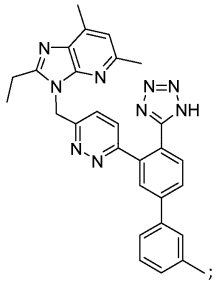
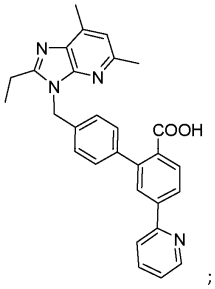
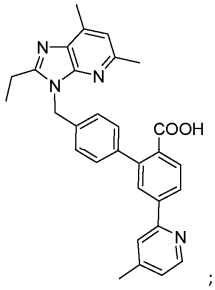
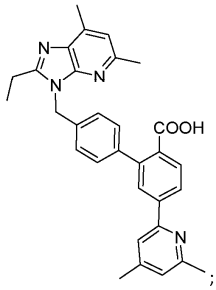
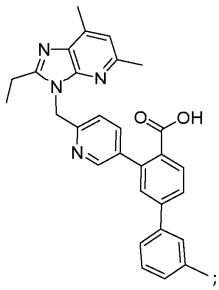
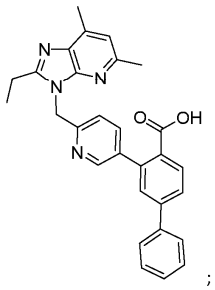

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

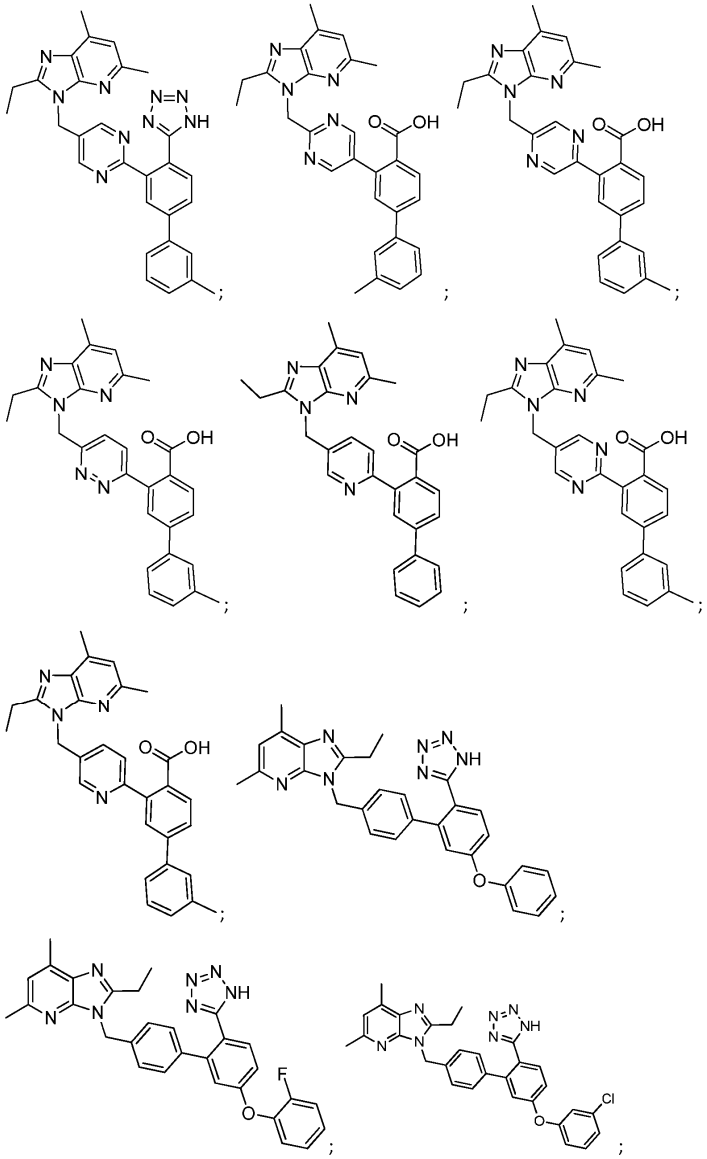


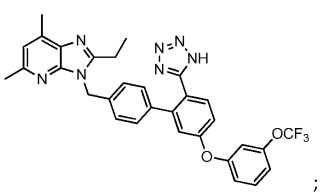

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


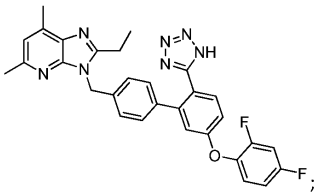

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

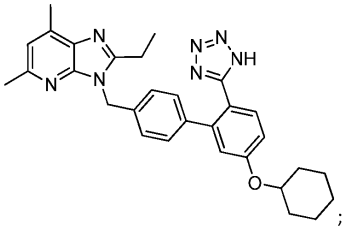


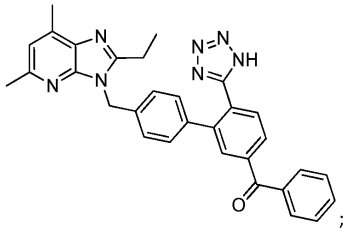

;

;

;

;

;

;

;

;

;

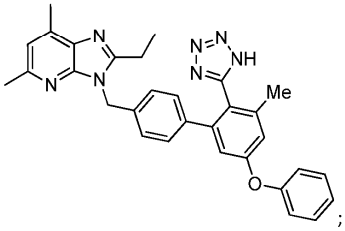


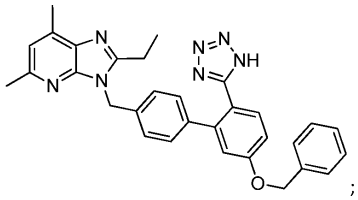

;

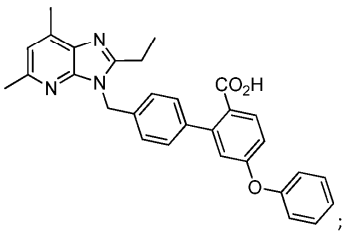

;

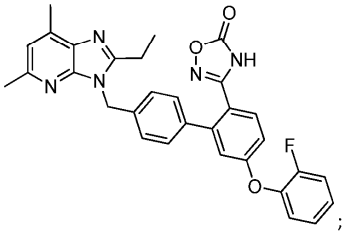

;

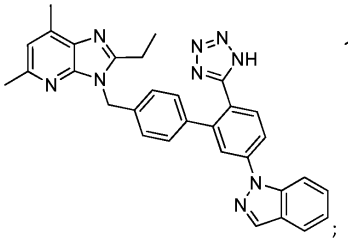

;

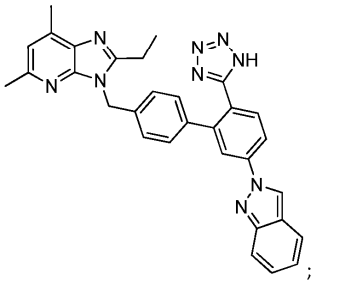

;

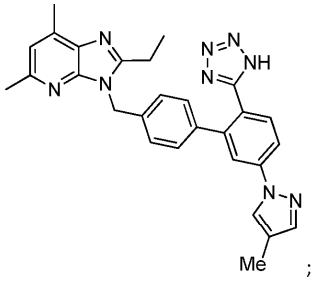
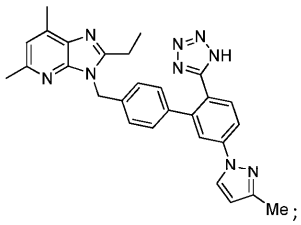
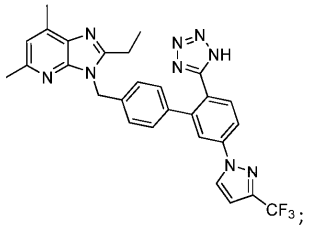
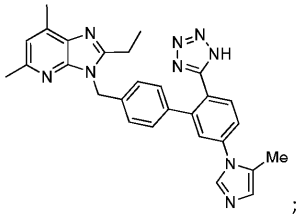
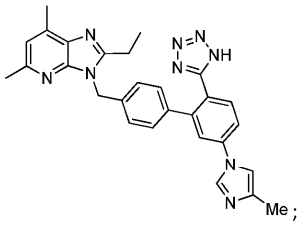
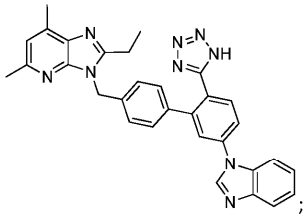
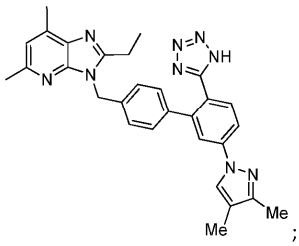
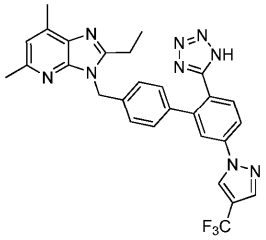
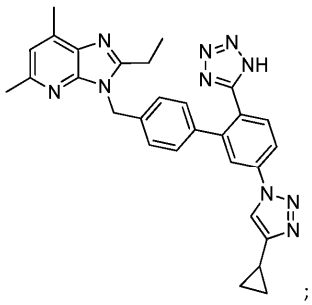
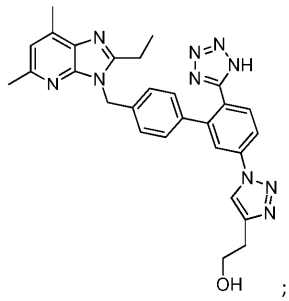
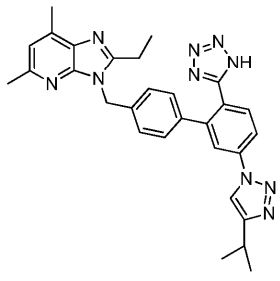
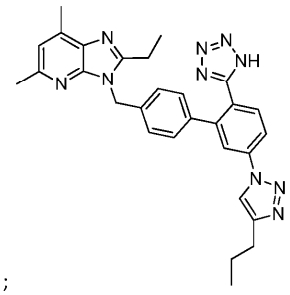

;

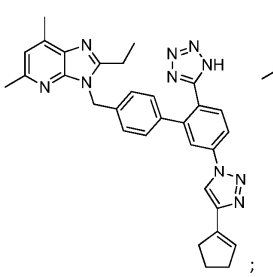
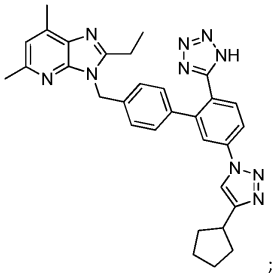
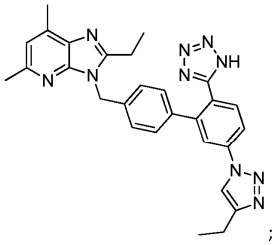
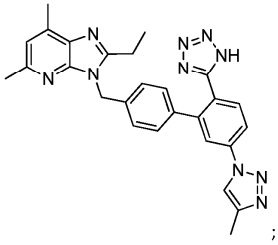
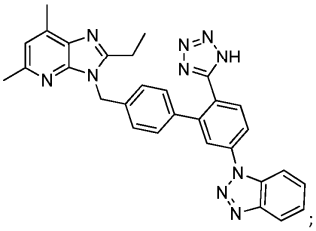
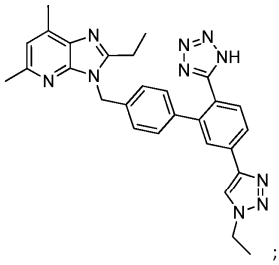
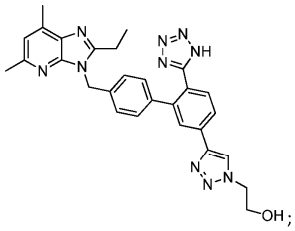
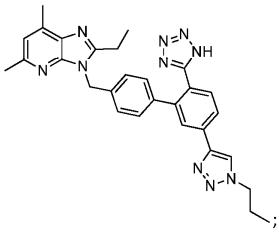
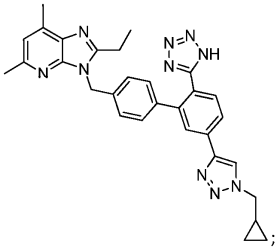
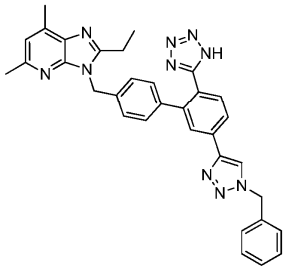

;

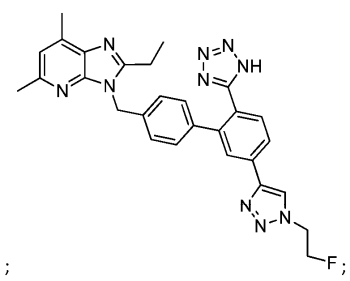

;

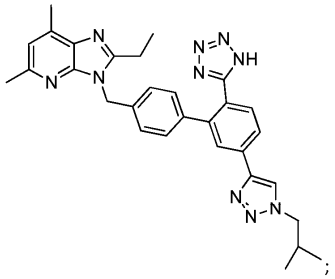

;

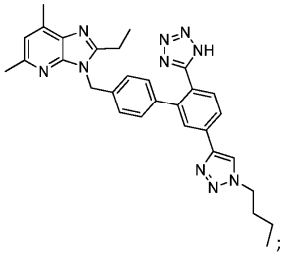

;

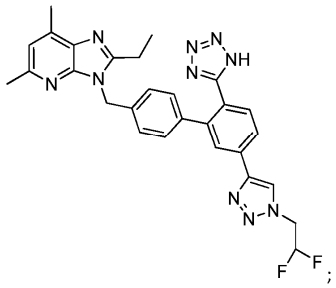

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

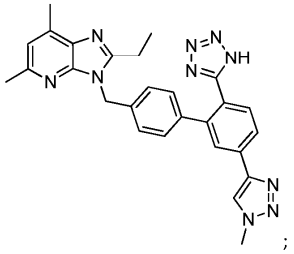

;

;

;

;

;

;

OH;

;

;


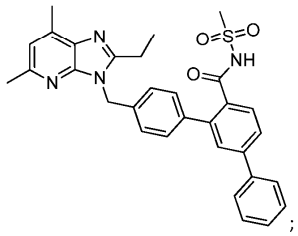

;

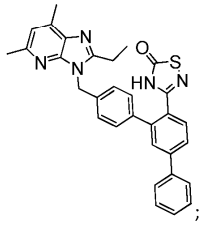

;

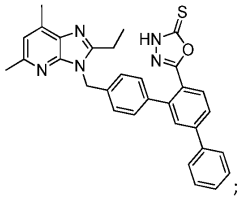

;

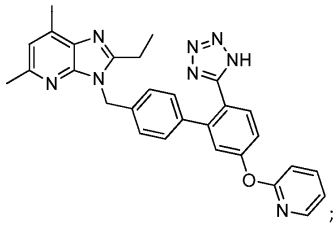

;

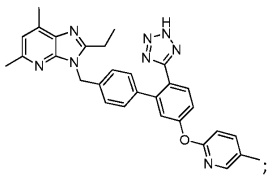

;

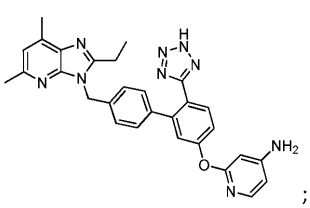
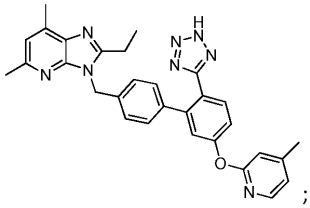
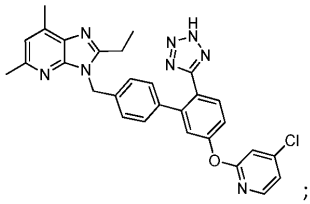
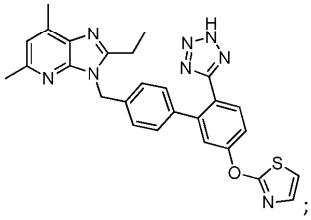
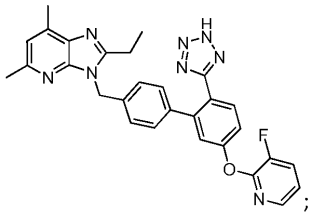
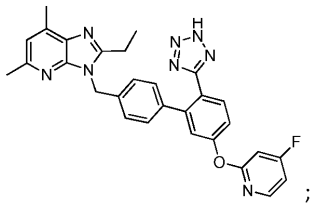
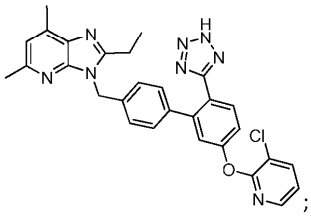
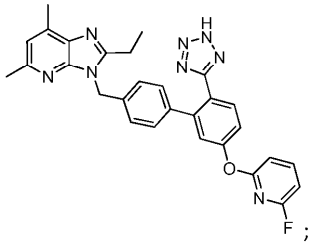
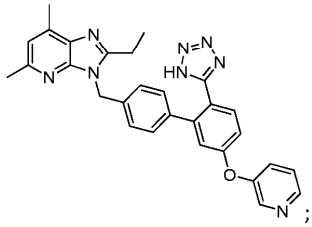
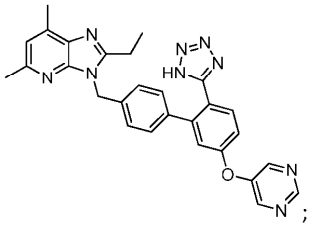
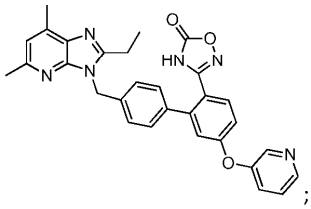
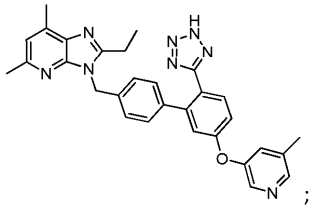
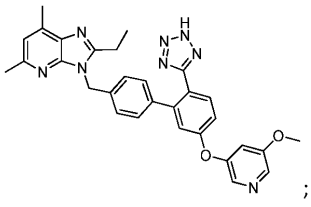
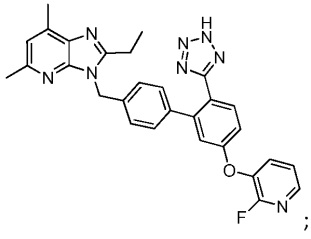
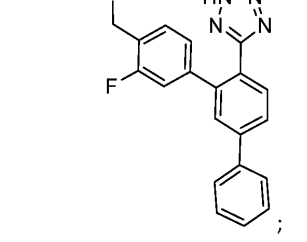

;


;


;


;




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

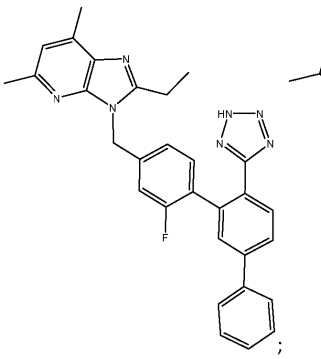
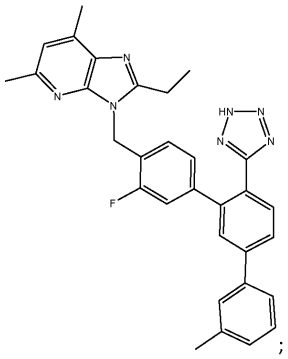
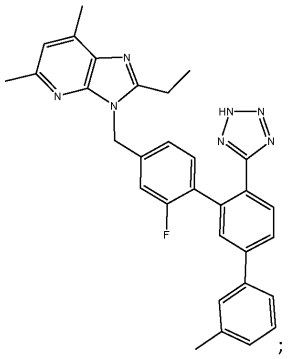
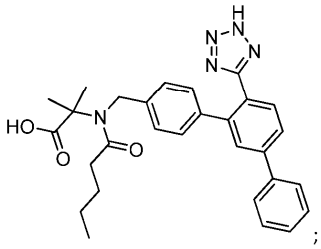
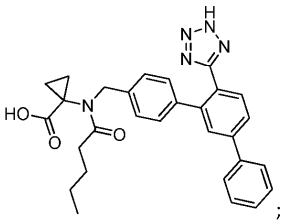
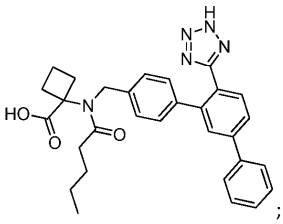
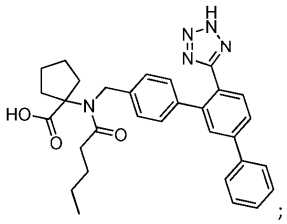
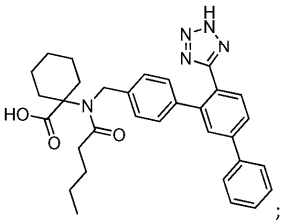
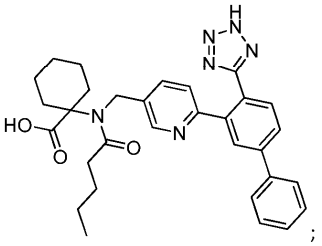
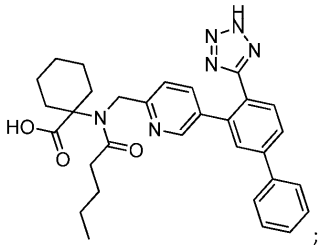
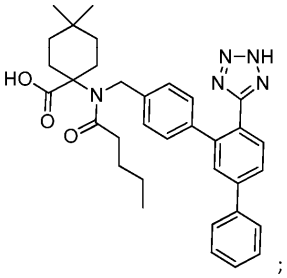
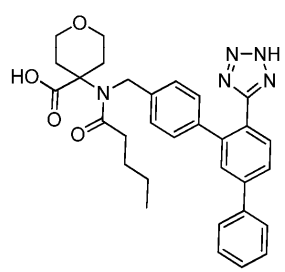
;

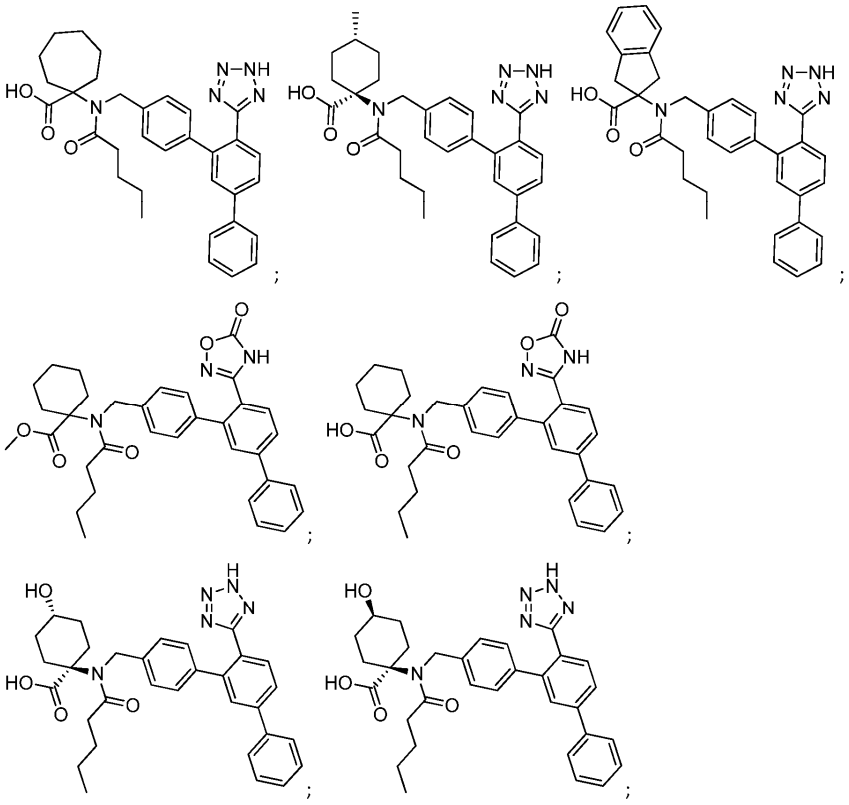
;

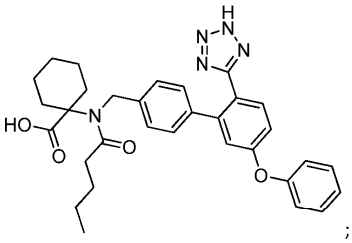
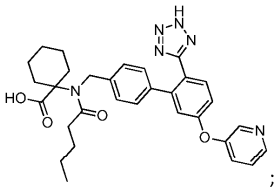
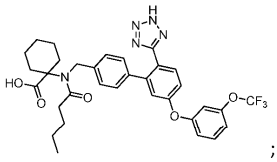
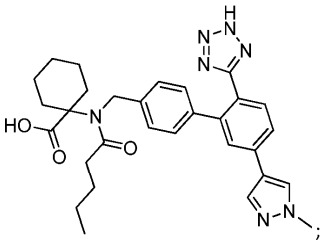
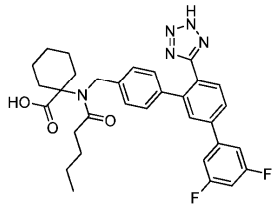
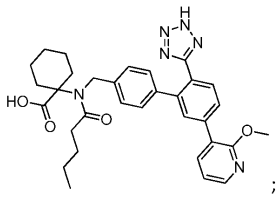
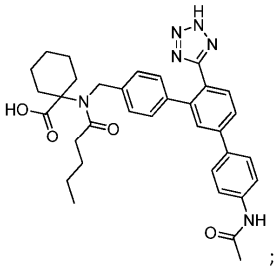
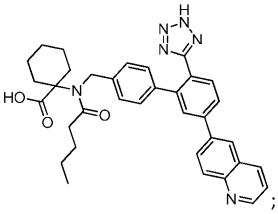
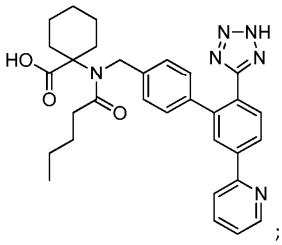
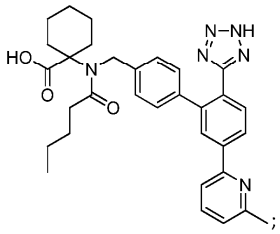
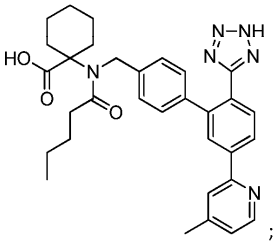
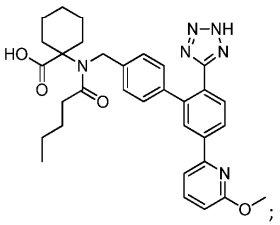
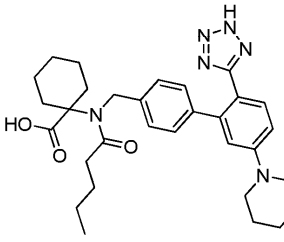
;

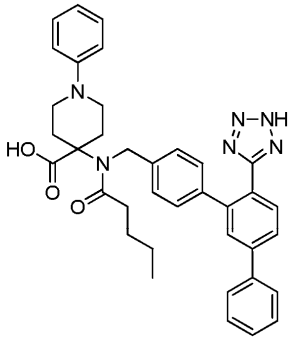
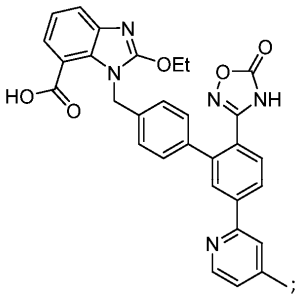
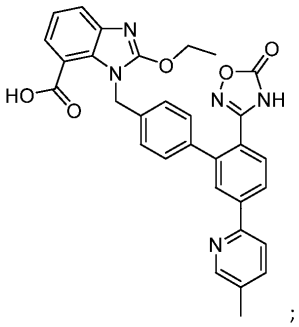
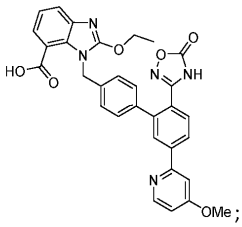
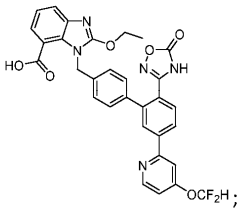
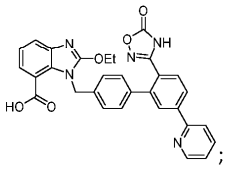
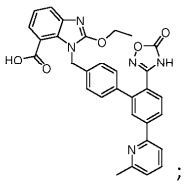
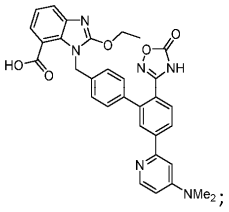
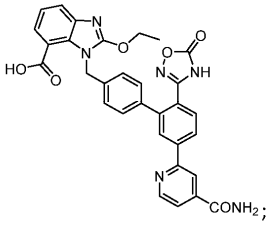
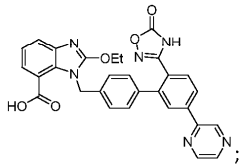
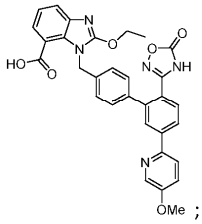
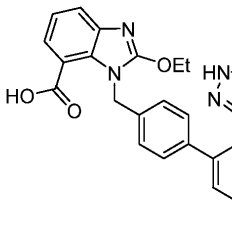
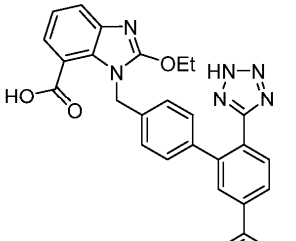
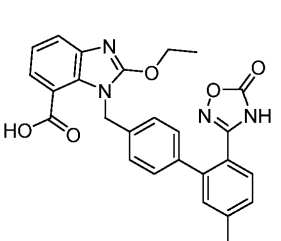
;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



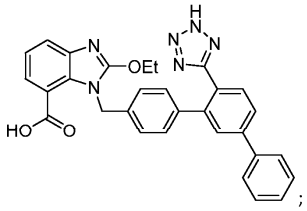
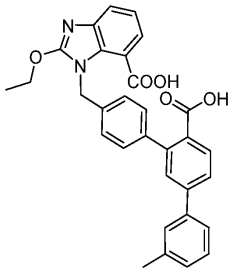
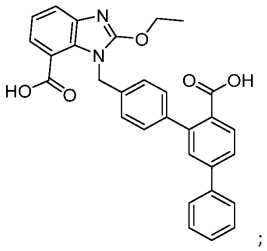
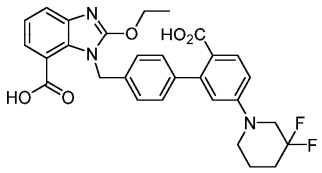
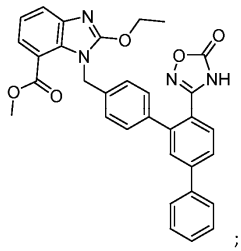
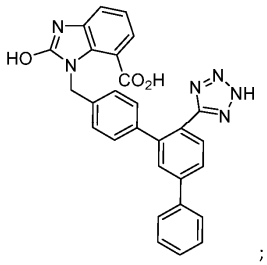
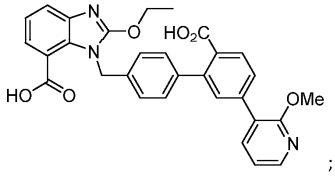
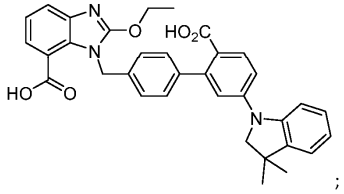
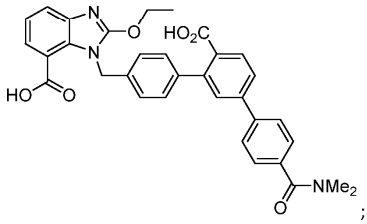
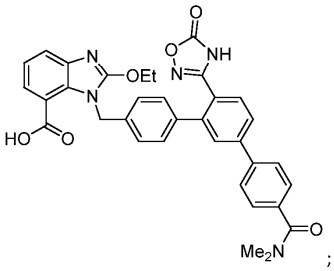

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

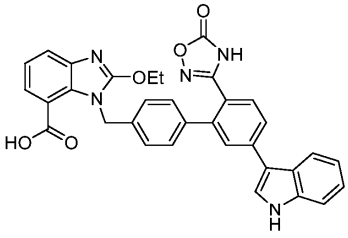
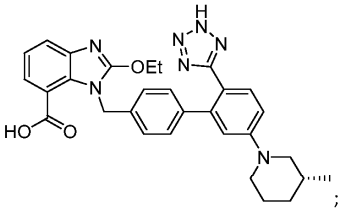
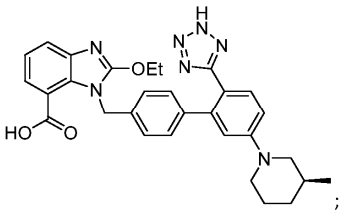
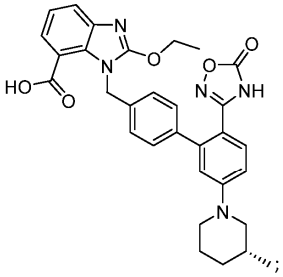
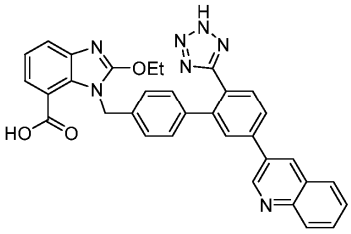
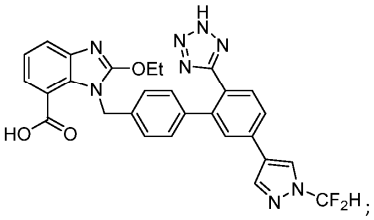
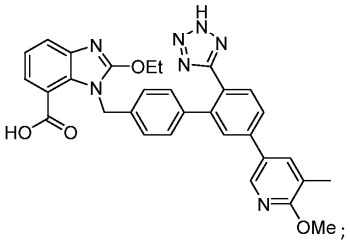
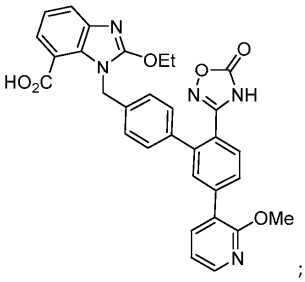

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

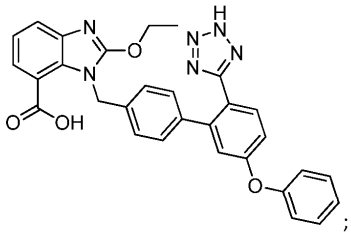
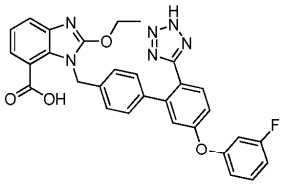
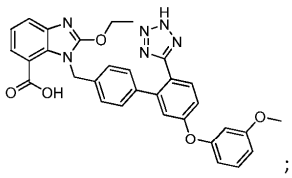
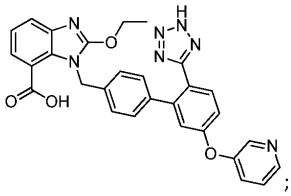
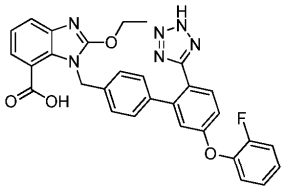
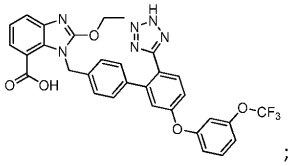
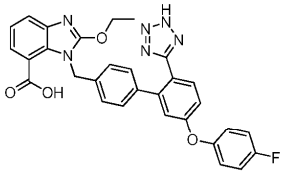
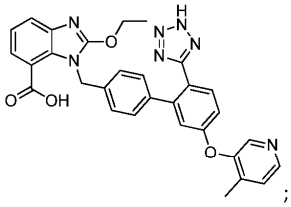
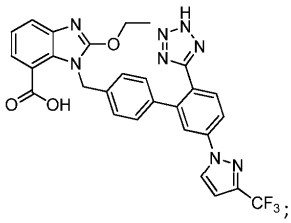
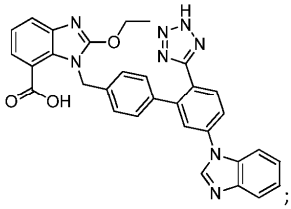
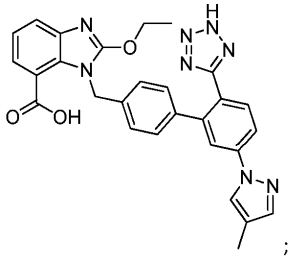
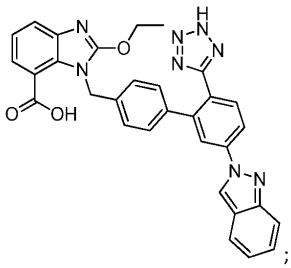
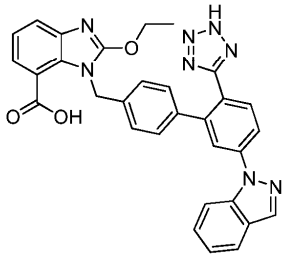
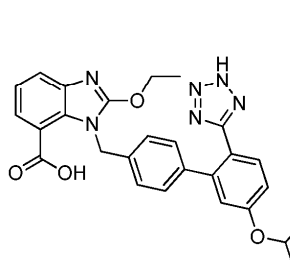
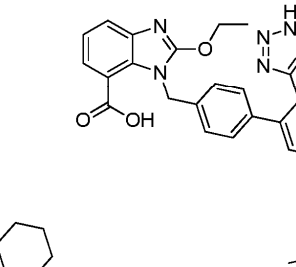
;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

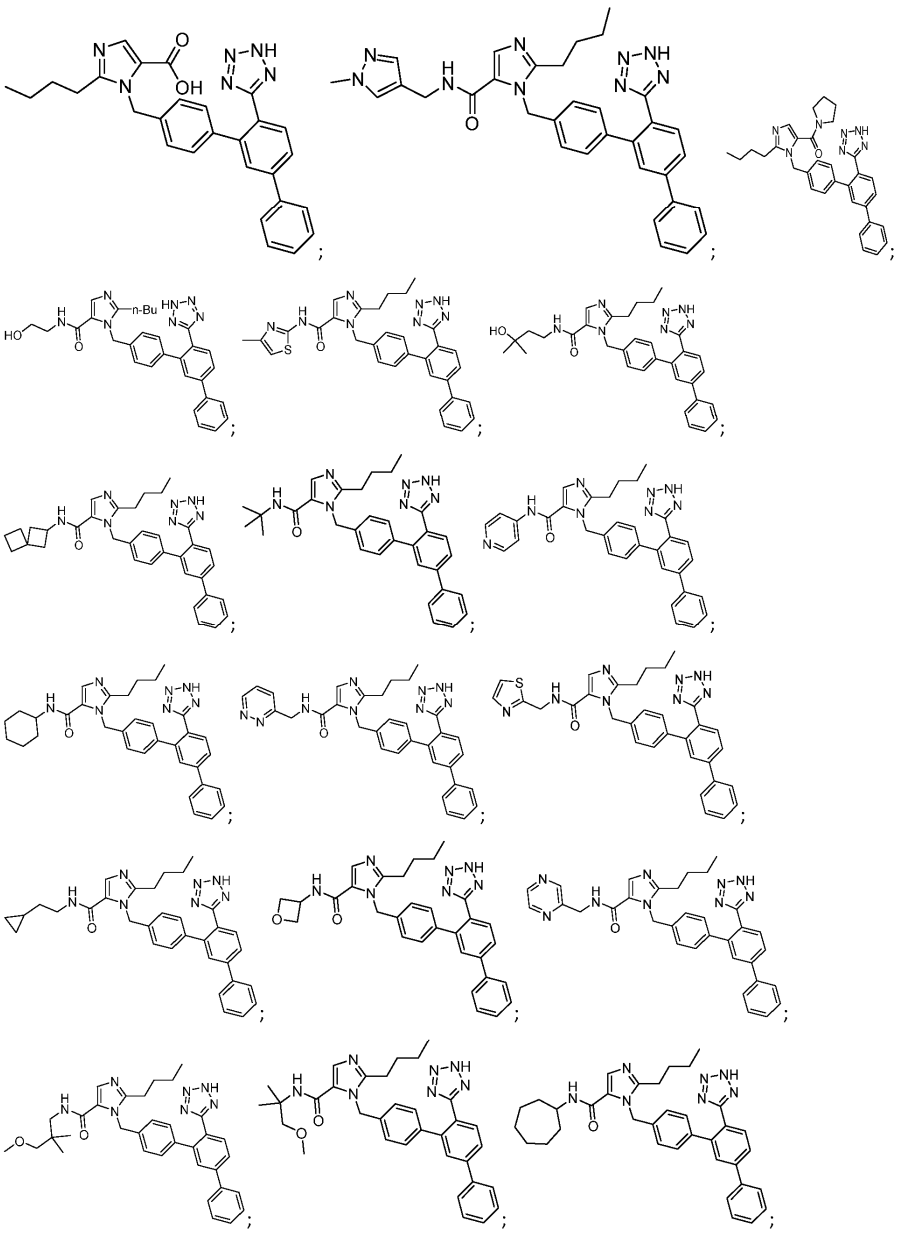

;

;

;

;

;

;

;

;

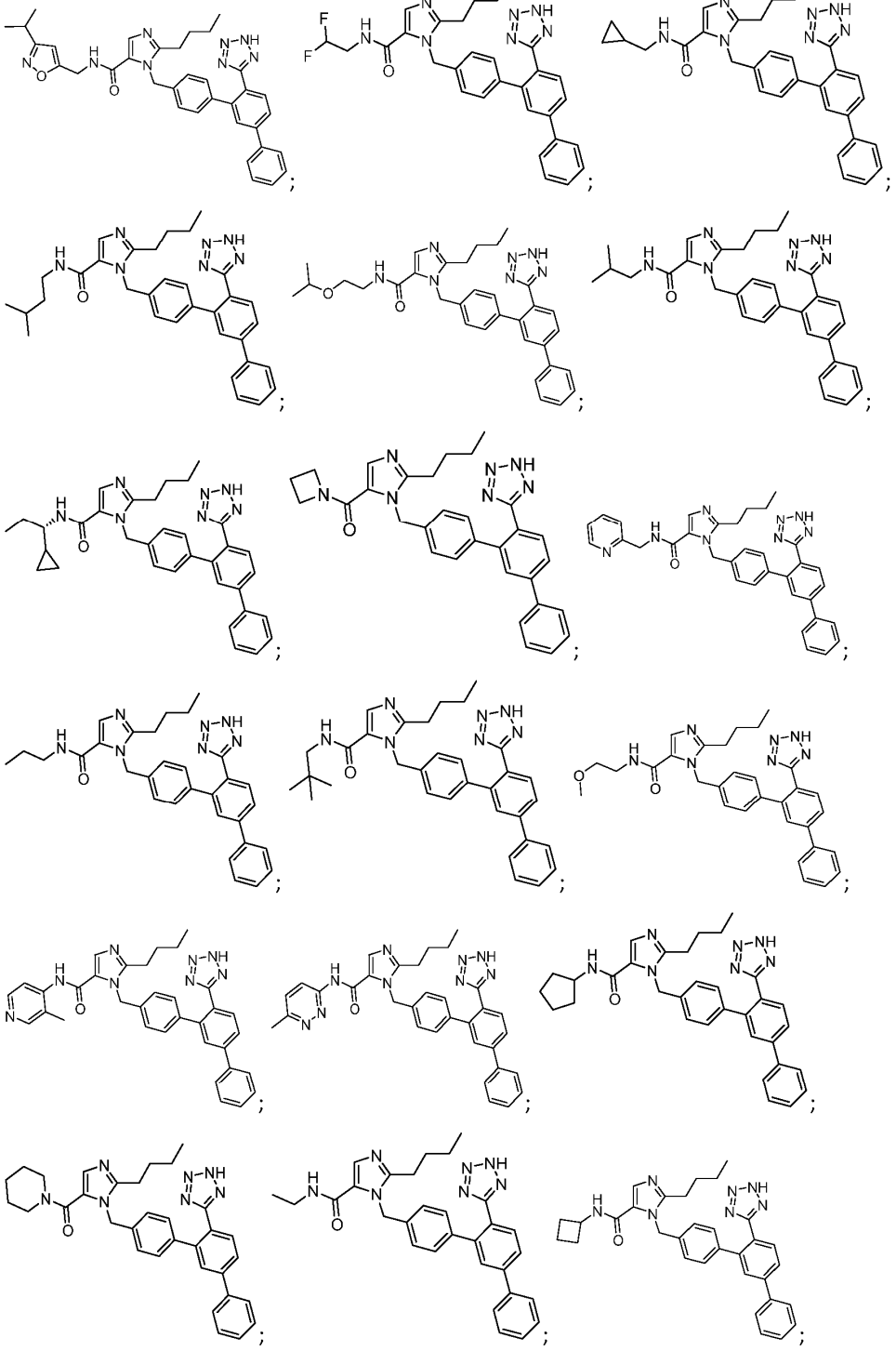

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

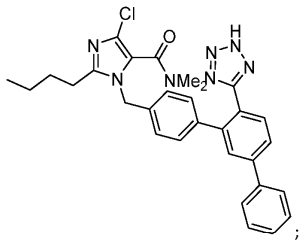
;

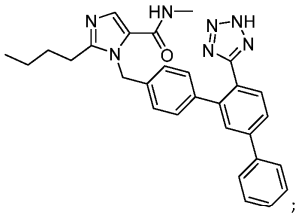
;

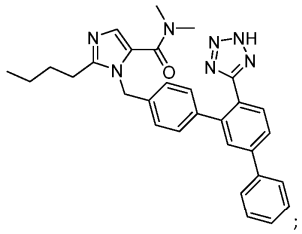
;

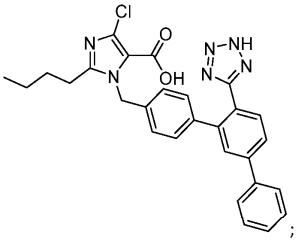


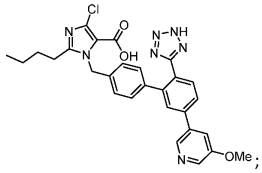


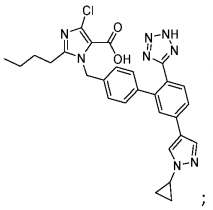

;

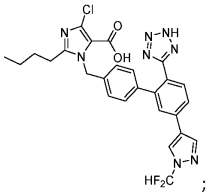

;

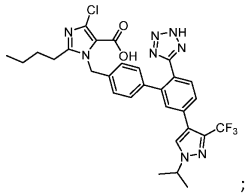

;

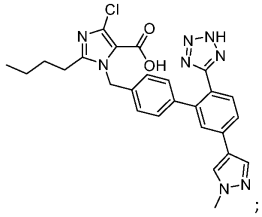

;

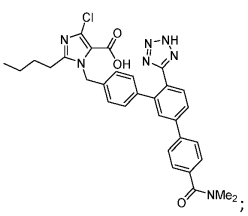

;

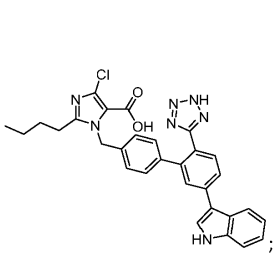
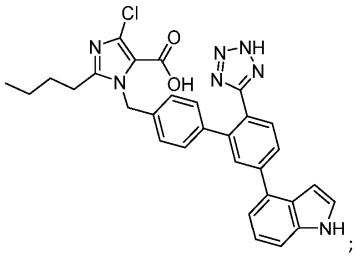
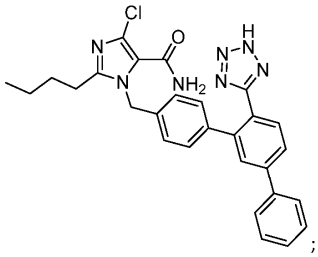
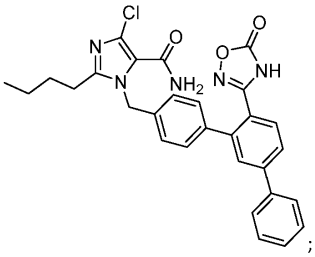
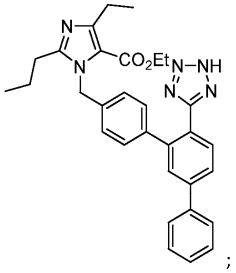
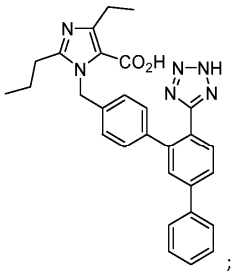
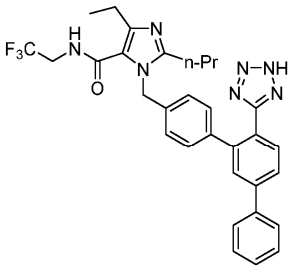
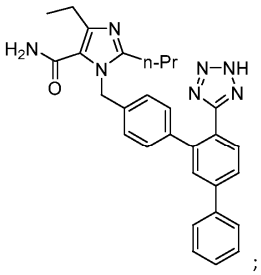
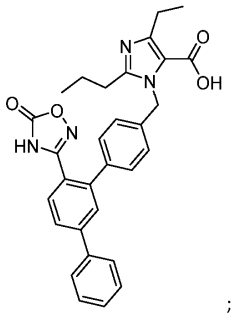
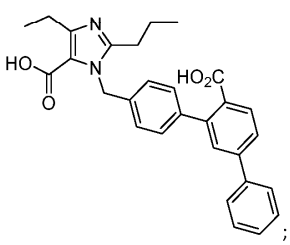
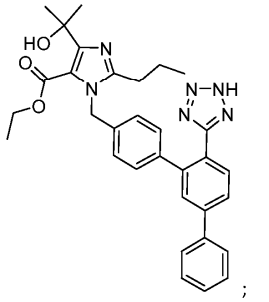

;

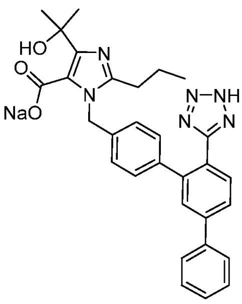
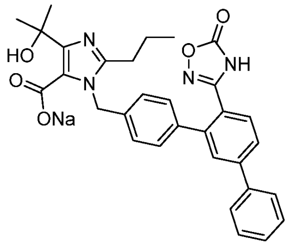
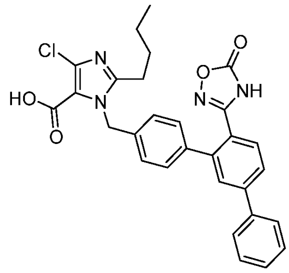

;

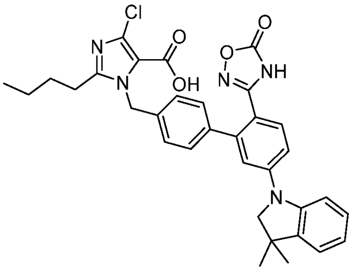
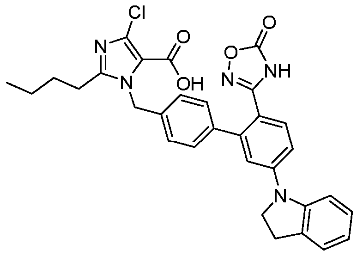

;

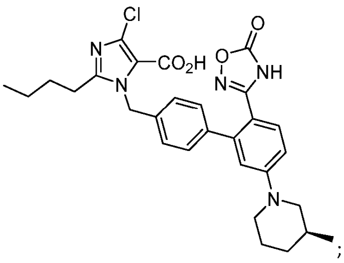
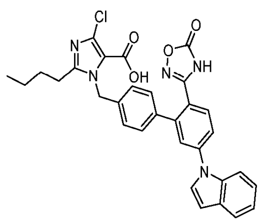

;

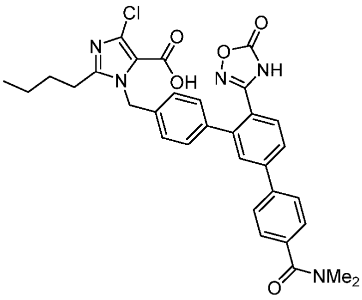
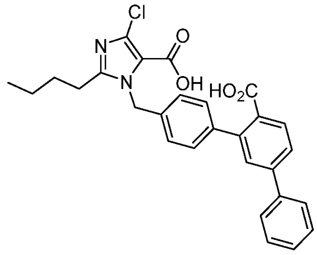

;

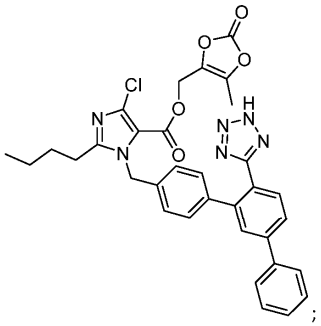

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

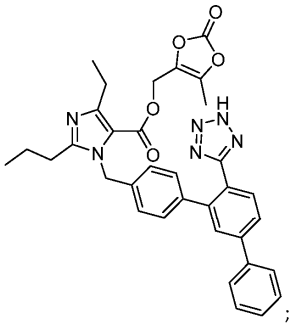

;

;

;

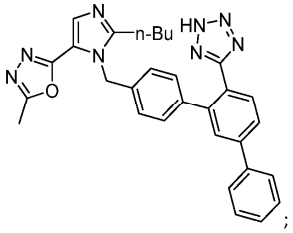

;

;

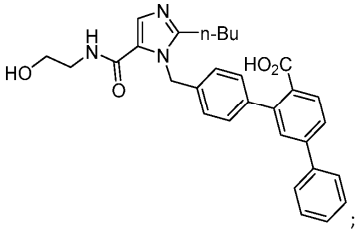

;

;

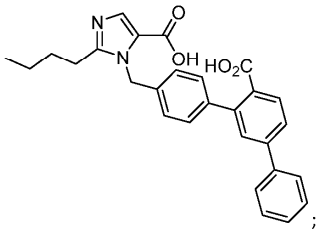

;

;

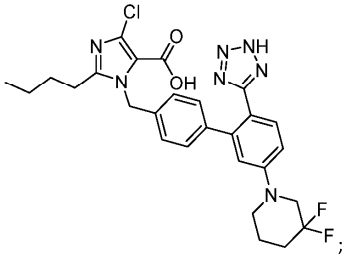

;

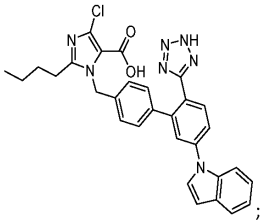

;

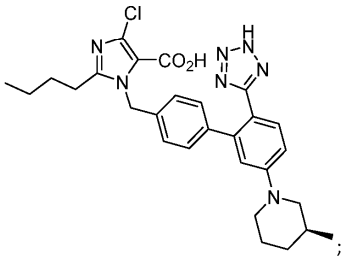

;

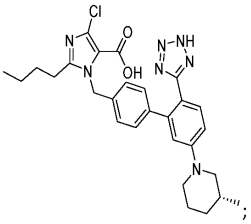

;

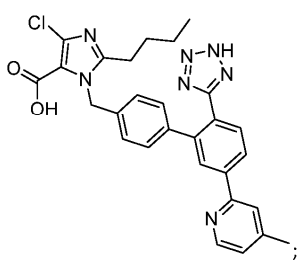

;

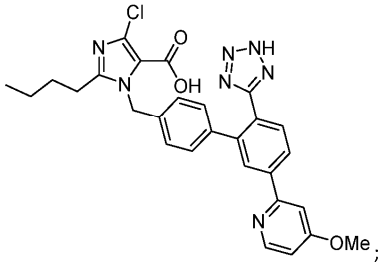

;

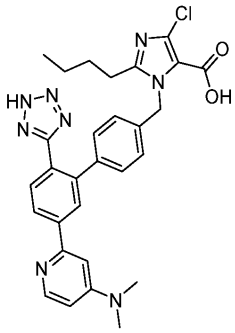

;

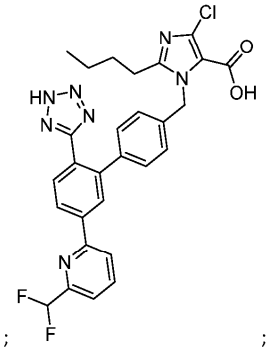

;

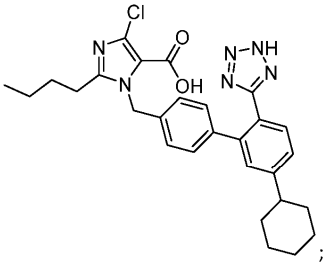

;

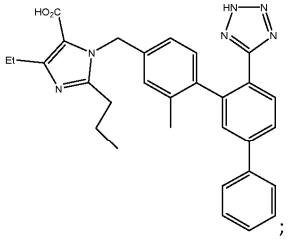

;

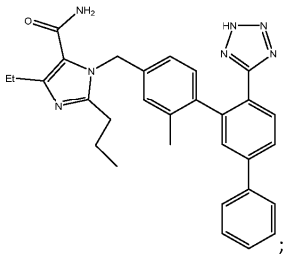

;

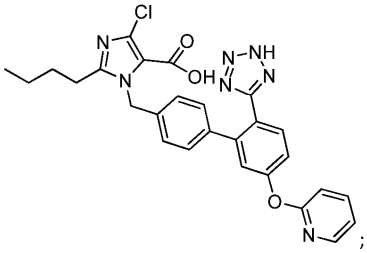

;

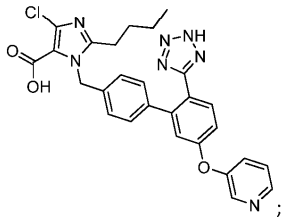

;

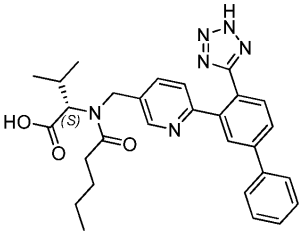

;

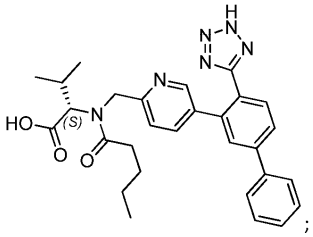

;

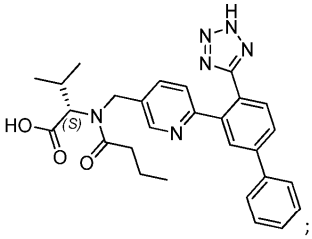

;

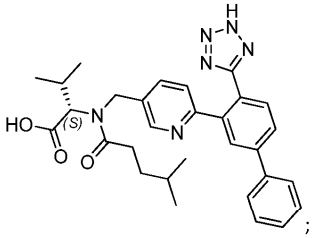

;

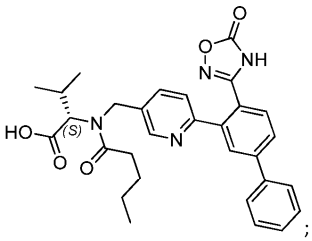

;

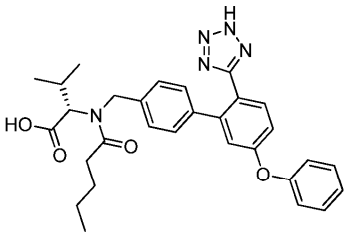

;

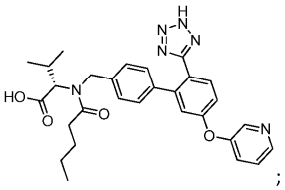

;

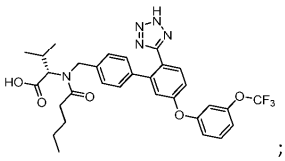

;

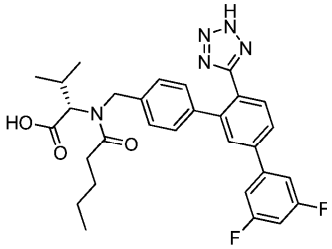

;

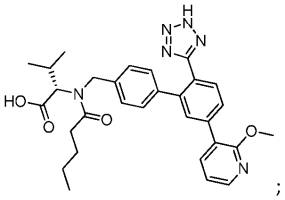

;

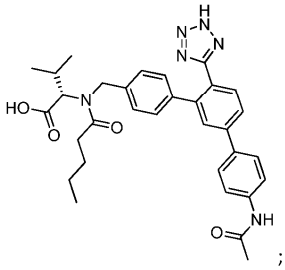

;

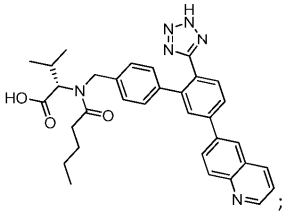

;

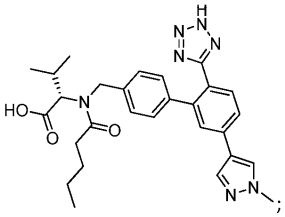

;

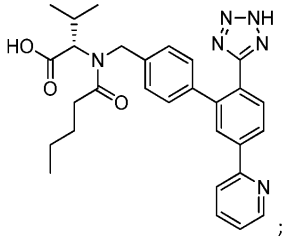


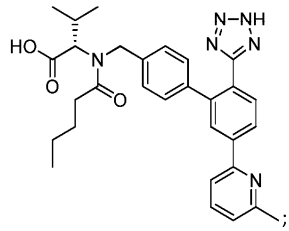

;

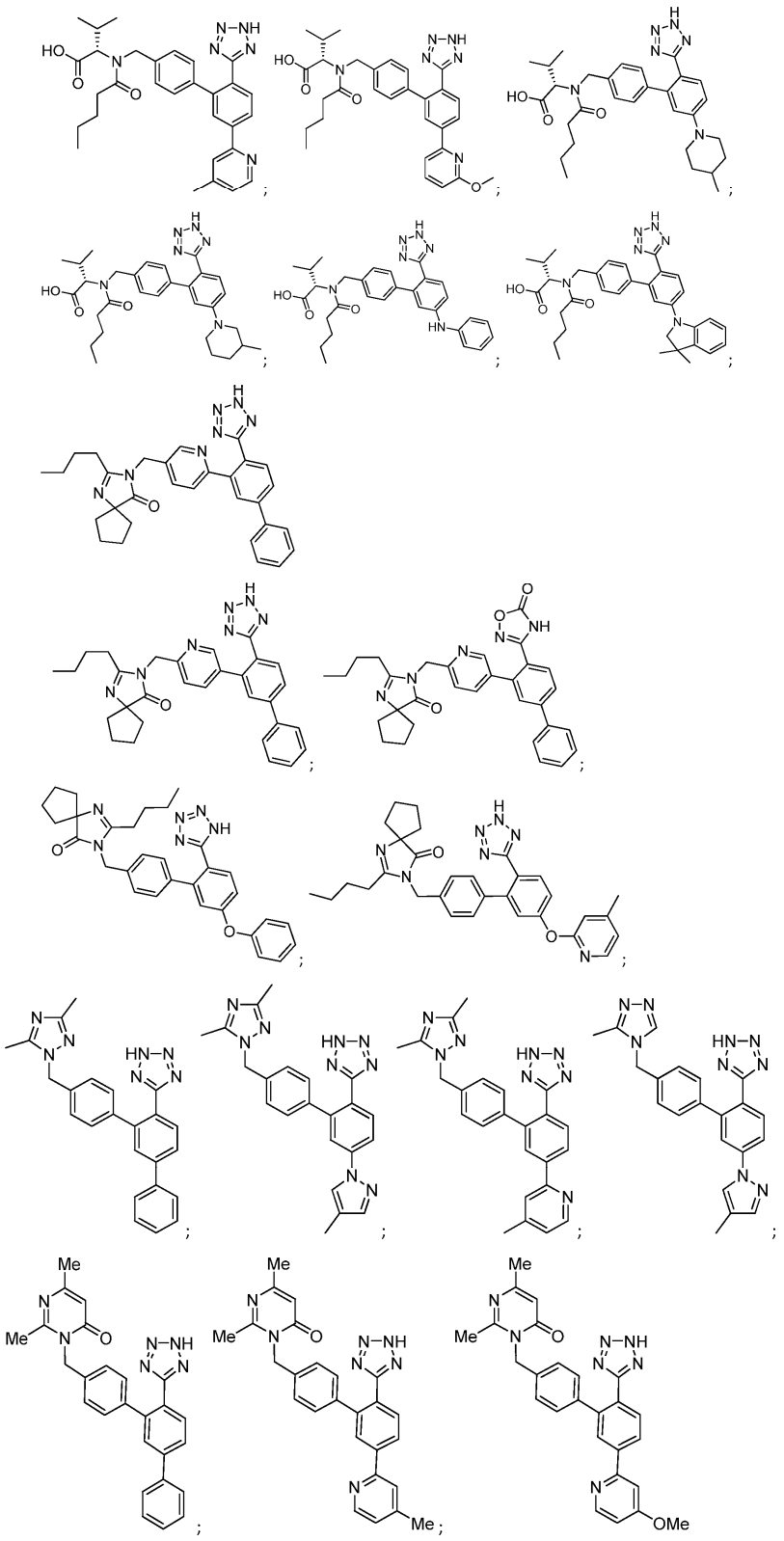

;


;


;

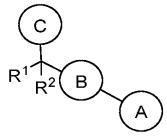

;


;



или его соль.

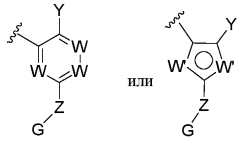
16. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо A представляет собой



W представляет собой N или CR^{16};

W' в каждом случае независимо выбран из N, O, S и CR^{16}, где по меньшей мере один W' не представляет собой CR^{16} и только один W' может быть выбран как O или S;

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_1-C_6-алкоксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

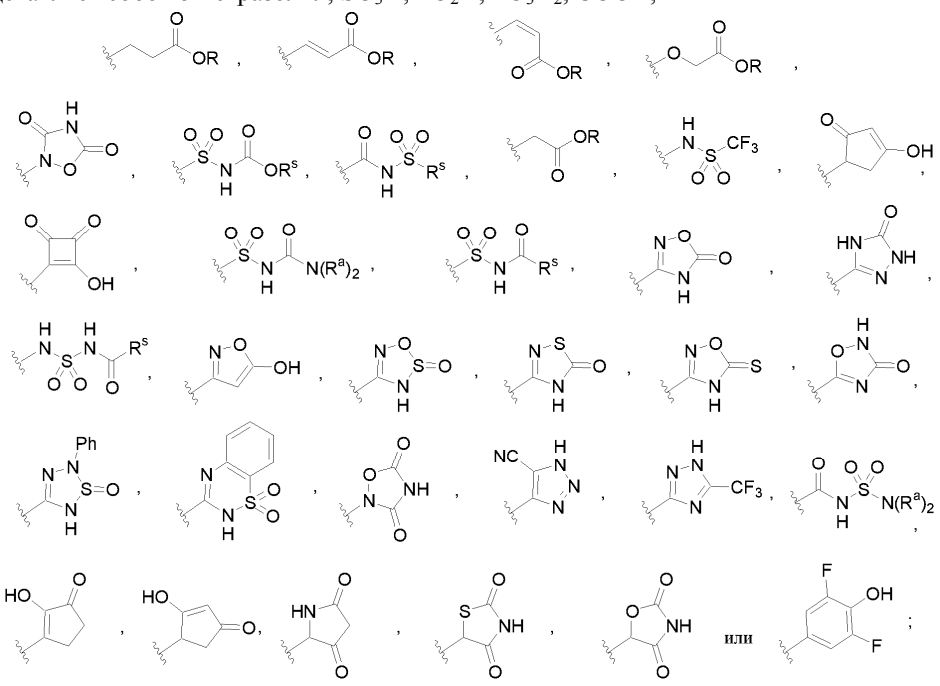
альтернативно, R^1 и R^2 вместе с атомом, к которому они присоединены, соединены вместе с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-4 F и 0-1 OH;

R^{16} в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, $N(R^a)_2$, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-галогеналкила, C_1-C_3-алкокси, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_3-галогеналкокси, C_3-C_6-циклоалкила и C_3-C_6-галогенциклоалкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила и C_3-C_6-циклоалкила;

или два R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, соединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, содержащего 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

Y представляет собой 5-тетразолил, SO_3H, PO_2H, PO_3H_2, COOR,



R в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где указанный гетероцикл представляет собой 4-10-членную группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, указанный арил и гетероцикл каждый замещен 0-3 группами, выбранными из C_1-C_3-алкила, галогена, OH или C_1-C_3-фторалкила;

R^s в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-C_1-C_3-алкила, C_{6-10}арила, C_{6-10}арил-C_1-C_6-алкила, гетероарила, гетероарил-C_1-C_6-алкила, гетероциклила и гетероцикл-C_1-C_6-алкила, где гетероарил представляет собой 5-10-членную группу и гетероцикл является 4-10-членным, каждый содержит 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

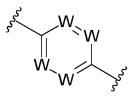
Z в каждом случае независимо выбран из связи или $N(R^z)$, $N(R^z)C(R^z)_2$, $C(R^z)_2$;

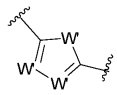
R^z в каждом случае независимо выбран из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_1-C_6-алкоксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_3-C_{10}-циклоалкила, 5-10-членный гетероцикл-C_1-C_6-алкила, 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранного из N, O и S, C_3-C_{10}-циклоалкил-C_1-C_6-алкила и 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S, или, альтернативно, две R^z группы или на том же атоме, или на смежных атомах могут соединяться с образованием C_3-C_6-циклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

G выбран из 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_3-C_8-циклоалкила, C_6-C_{10}-арила или 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; где гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, F, Cl, Br, I, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_3-C_8-циклоалкила, C_3-C_8-циклоалкенила, CH_2-фенила, OH, OR^x, SR^x, $N(R^x)_2$, $CO(R^x)$, $CON(R^x)_2$, CO_2R^x, $N(R^x)CO_2(R^x)$, $N(R^x)CO(R^x)$, $N(R^x)CON(R^x)_2$, $S(O)_2(R^x)$, $S(O)_2N(R^x)_2$ или $N(R^x)S(O)_2(R^x)$;

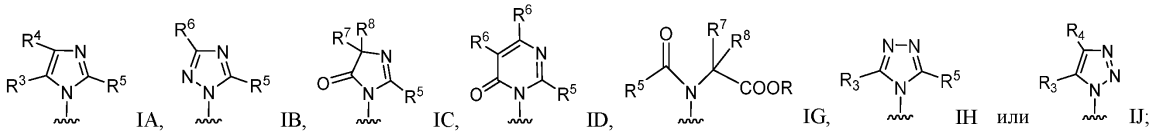
R^x представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}гидроксиалкил, фенил или CH_2-фенил;

кольцо B представляет собой

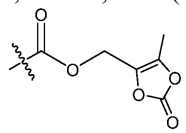


или


группа C представляет собой



R^3 представляет собой C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-6}гидроксициклоалкил, C_{1-6}галогенциклоалкил, COOR, $CON(R^z)_2$, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O



или S, или

R^4 представляет собой H, F, Cl, Br, CF_3, CN, $N(R^z)_2$, $CON(R^z)_2C_{1-4}$алкил, C_{1-4}галогеналкил-C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}галогенциклоалкил, C_{4-6}алкоксициклоалкил, C_3-C_6-циклоалкил-C_1-C_6-алкил или C_{3-6}гидроксициклоалкил;

R^5 представляет собой C_{1-6}алкил, $O(C_{1-6}$алкил), C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкоксиалкил, C_{3-6}циклоалкил-C_{0-4}алкил, который может быть замещен 1-3 атомами галогена или C_{1-3}алкоксигруппой;

R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, CF_3, CN, $N(R^z)_2$, $CON(R^z)_2$, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}галогенциклоалкил, C_{1-6}алкокси-C_3-C_6-циклоалкил или C_{3-6}гидроксициклоалкил; и

R^7 и R^8 независимо выбраны из H, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила и C_3-C_6-циклоалкила или, альтернативно, R^7 и R^8 вместе с атомом, к которому они присоединены, могут соединяться с образованием C_3-C_9-циклоалкила, C_3-C_9-галогенциклоалкила, C_3-C_9-гидроксициклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S, каждый указанный циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен 1-4 F, OH, C_{1-4}алкилом, C_{1-4}галогеналкил-C_{1-4}алкоксиалкилом или C_{1-4}гидроксиалкилом и может быть конденсирован с 6-членным арильным или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

17. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, которые могут быть модулированы агонизмом смещенной активности или агонизмом β-аррестина рецептора ангиотензина II, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ лечения или профилактики заболеваний или нарушений, которые могут быть модулированы агонизмом смещенной активности или агонизмом β-аррестина рецептора ангиотензина II, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли, при котором заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность с уменьшенной фракцией выброса и/или почечную недостаточность.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2